DIE ULTRASTRUKTUR DES SENILEN HÄMANGIOMS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HELMUT SELKE
aus Hüls/Krefeld

Bonn 1976

DIE ULTRASTRUKTUR DES SENILEN HÄMANGIOMS

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HELMUT SELKE
aus Hüls/Krefeld

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. G. K l i n g m ü l l e r

2. Gutachter: Professor Dr. K. F l e i s c h h a u e r

Aus der Klinik und Poliklinik
der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Direktor: Professor Dr. Arthur Leinbrock

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Richard Schwarzbold, Witterschlick b. Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
B. HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES BEGRIFFES	6
C. KLINIK	8
D. HISTOLOGIE	1o
1. Gefäße	1o
2. Papillarkörper und Epidermis	13
3. Transepidermale Elimination	13
4. Intervaskuläres Bindegewebe	14
E. ZUR FRAGE DER ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	16
F. BISHERIGE ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI SENILEN UND KAPILLÄREN HÄMANGIOMEN	18
G. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	2o
I. Material und Methode	2o
II. Elektronenmikroskopische Befunde	21
a) Allgemeine Befunde beim senilen Hämangiom	21
b) Einteilung der Gefäßbefunde	22
c) Dilatierte Kapillaren mit erhaltenem Endothel	23
1. Gestalt der Endothelzellen und Fenestrationen	23
2. Oberflächendifferenzierungen	23
3. Interendotheliale Zellverbindungen	24
4. Intrazelluläre Strukturen	25
5. Basalmembran	26
6. Perikapilläre Zellen	28
7. Intervaskuläres Bindegewebe	28
8. Septierung und Konfluenz	28

Seite

d) Kapillaren aus der Peripherie des eruptiven senilen Hämangioms 3o

e) Degenerative Veränderungen an dilatierten Kapillaren 32

1. Veränderungen der Endothelzellen 32
2. Veränderungen der perikapillären Umhüllung und des Interstitiums 35

H. DISKUSSION 37

1. Genese 37
2. Dilatation 43
3. Degeneration 49

I. ZUSAMMENFASSUNG 54

K. ABBILDUNGEN 55

L. LITERATUR 82

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Das senile Hämangiom ist eine harmlose, aber doch sehr häufige Hautveränderung des höheren Lebensalters. In früheren Jahren wurde sie mit den verschiedensten Erkrankungen innerer Organe oder gar Tumoren in Zusammenhang gebracht, was jedoch kritischen Nachprüfungen nicht standhalten konnte. Über ihre Ätiologie und Pathogenese bestehen auch heute noch weitgehend Unklarheiten; während eingehende histologische Untersuchungen neoplastische Gefäßproliferationen zu beweisen schienen, wird dies neuerdings von einigen Autoren wieder in Frage gestellt. Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten bisher nicht zur Klärung beitragen.

SCHNYDER und KELLER (1954) beschrieben eine Entwicklung des senilen Hämangioms in drei Stadien, die sich sowohl nach dem klinischen Aspekt als auch nach dem histologischen Substrat unterscheiden lassen. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es nun, die feinmikroskopische Struktur des senilen Angioms in den verschiedenen Entwicklungsstufen darzustellen und die ermittelten Befunde im Rahmen des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zu diskutieren.

B. HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES BEGRIFFES

CRUVEILHIER beschrieb 1852 hirsekorn- bis johannisbeergroße "ampulläre Kapillarvarizen" an Lippen, Anus und Rektum alter Leute und galt seither als Erstbeschreiber der senilen Hämangiome (VIRCHOW 1863; RAFF 19o2; WERTHEIM 1932). Dagegen gibt Keller (1957) zu bedenken, daß die senilen Angiome am Rumpf und den Extremitäten, nicht aber an den Lippen und am Anus aufzutreten pflegen, und glaubt daher VIRCHOW als ersten Beschreiber angeben zu können, der ihnen Gesicht, Brust und Rücken, seltener die Extremitäten als Hauptlokalisation zuordnete.

Der Name "Angioma senile" erschien erstmals bei DUBREUILH (19oo) in der Literatur und wurde seitdem von vielen Autoren übernommen. Zuvor hatte UNNA (1894) die Hautveränderungen als "papilläre Kapillarvarizen älterer Leute" beschrieben, und auch später wählten eine Reihe von Autoren abweichende Bezeichnungen, teils mehr nach morphologischen, teils nach histologischen Gesichtspunkten.

So wählte auch RAFF (19o2) den Ausdruck "Kapillar-Varicen", LE GUINER (19o2) sprach von "Mikrohämangiomen" und BORST (19o2) von einer Art Teleangiektasien in der Haut greiser Individuen. Weitere Bezeichnungen waren zum Beispiel "warzenförmige Angiome der Haut" (OGAWA 19o7) oder "multiple eruptive Angiome" (WOLFF). Im französischen Schrifttum finden sich die Namen "perles sanguines" (RENAUD 1928) und "point rubis" (DARIER 1936), im englisch-amerikanischen "De Morgan's spots" (MURISON et al. 1947), "cherry angioma" (BEAN 1958) und "petechial angioma" (nach SCHNYDER 1963).

BECKER und OBERMAYER (1944) schlugen statt Haemangioma senile Haemangioma acquisitum vor, da sie diese Angiomform außer im Senium auch schon im jugendlichen Alter beobachten konnten. BEEK (1937) vertrat die Ansicht, daß es sich beim

senilen Angiom nicht um eine echte Geschwulst im Sinne VIRCHOW's handele, sondern lediglich um knäuelförmig zusammengeballte Teleangiektasien, weshalb er den Ausdruck "disseminierte papulöse Teleangiektasie" gebrauchte, den auch WAGNER (1953) übernahm.

Seit jedoch SCHNYDER und KELLER (1954) in histologischen Untersuchungen Gefäßneubildungen im initialen Stadium fanden, setzte sich die Bezeichnung "seniles Hämangiom" im Schrifttum allgemein durch, wenn sie auch gelegentlich mit einem einschränkenden "sogenannt" versehen wird (SALOMON et al. 1973).

C. KLINIK

Das Angioma senile ist eine Hautveränderung, die zwar auch schon bei Jugendlichen zu beobachten ist, vermehrt aber erst im fortgeschritteneren Alter auftritt. KELLER (1957) konnte bei einem Drittel aller Zwanzigjährigen Anfänge davon nachweisen und bei über Sechzigjährigen einen weiteren Anstieg der Häufigkeitskurve bis über 8o % feststellen. BEEK (1937) sah nach dem 4o. Lebensjahr keine wesentliche Zunahme der mit senilen Hämangiomen Behafteten, während die Angiomzahl pro Individuum auch in höherem Alter noch erheblich zunahm. Das Ausmaß des Befalls ist bei Männern und Frauen das gleiche (MURISON et al. 1947), nur scheint sich der Häufigkeitsgipfel bei Frauen um einige Jahre später einzustellen (WAGNER 1953).

Als Hauptlokalisation der senilen Hämangiome gilt die Haut der proximalen Extremitätenabschnitte und des Stammes, wobei Brust und Rücken gleichmäßig befallen werden, seltener die des Gesichts. Beschwerden werden durch das senile Angiom nicht verursacht, so daß eine Therapie nicht erforderlich ist. Gelegentlich kann bei Befall der Vulva geringer Juckreiz auftreten, der wohl mit der besonders reichhaltigen sensiblen Versorgung der Genitalregion zu erklären ist (GRIMMER 197o).

KELLER (1957) unterscheidet drei scharf gekennzeichnete Entwicklungsstufen:

1. das flohstichartige Initial- oder Evolutionsstadium,
2. das pfefferkornähnliche Intermediärstadium und
3. das kavernöse Endstadium.

Im ersten Stadium finden sich vereinzelte, stecknadelkopfgroße, kaum erhabene, rubinrote Pünktchen, die von ihren Trägern sehr häufig gar nicht bemerkt werden und die mit dem Glasspatel nicht wegdrückbar sind. Mit zunehmendem

Alter vergrößert sich das Angiom auf 1 - 3 mm im Durchmesser, wird leicht prominent mit abgeflachter, höckriger Oberfläche und von purpurroter bis dunkelvioletter Farbe (Intermediärstadium). Mit den Jahren bildet sich schließlich das kavernöse Endstadium heraus, das bis maximal 1o mm im Durchmesser umfassende Angiome zeigt, die als schlaffe, dunkelrote bis violette, tuberöse Papeln imponieren.

Maligne Degeneration oder expansives Wachstum dieser Efloreszenzen wurde nie beobachtet, nach DEGOS (1953), GRIMMER (197o) und SALOMON et al. (1973) können sie sich jedoch spontan zurückbilden.

Vermutungen, die senilen Hämangiome stünden mit anderen Erkrankungen des höheren Alters in kausalem Zusammenhang, konnten nie bestätigt werden. Nach LESER (19o1) u.a. sollte ihnen eine pathognomonische Bedeutung für die Diagnose maligner Tumoren zukommen, was jedoch u.a. von RENAUD (1928) sowie MURISON, SUTHERLAND und WILLIAMSON (1947) anhand eines sehr großen Beobachtungsgutes eindeutig widerlegt werden konnte. CURTIUS (1928) sah die senilen Angiome als Teilsymptom einer allgemeinen Venenwanddysplasie, des sog. Status varicosus, zu dem er außerdem sämtliche Teleangiektasien, Hämorrhoiden und Varizen zählte. SIEMENS (1934) und sein Schüler BEEK konnten jedoch zeigen, daß hier nur eine statistische Täuschung durch die Alterskorrelation vorlag, da neben den Angiomata senilia auch Varizen und Hämorrhoiden mit zunehmendem Alter häufiger werden. Ähnlich den Naevi aranei wurden die senilen Angiome vielfach als Zeichen einer Lebererkrankung gedeutet (WEILL et al. 1922), und SHAH et al. (1966) fanden sie bei Patienten mit Diabetes mellitus vermehrt und erhabener als bei gesunden Kontrollpersonen. Bedenkt man jedoch die Häufigkeit der senilen Angiome schon bei jüngeren Menschen, so müssen jedwede Zusammenhänge mit inneren Erkrankungen zweifelhaft erscheinen.

D. HISTOLOGIE

1. Die Gefäße

"Angiome sind Geschwülste, welche wesentlich aus neugebildeten Gefäßen oder aus Gefäßen mit neugebildeten Elementen ihrer Wand bestehen." Durch diesen Satz VIRCHOW's wurde ein Konflikt vorprogrammiert, der die Diskussion über eine Abgrenzung der Teleangiektasien von den Angiomen im engeren Sinne bis heute nicht verstummen ließ; dies insbesondere, da histologische Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, daß primäre Teleangiektasien mit zunehmendem Alter Anlaß zu sekundären Gefäßwandwucherungen geben können, andererseits Angiome aber auch sekundär teleangiektatisch werden können. Aus diesem Grunde neigt man heute zu einer Nomenklatur, die unter Hämangiomen Gefäßprozesse versteht, die auf einer primären Sprossung von Blutgefäßen oder ihrer Wandelemente beruhen, während man unter dem Begriff Teleangiektasie Veränderungen zusammenfaßt, denen eine primäre Erweiterung der Kapillaren zugrunde liegt (SCHNYDER 1963).

Unter diesen Gesichtspunkten mußte die Bezeichnung "seniles Hämangiom" oder "Angioma senile" unkorrekt erscheinen, solange Gefäßsprossungen nicht nachgewiesen waren und auch nicht vermutet wurden. Nach OGAWA sollte es sich um ein zusammenhängendes, verschieden weites, vielfach gewundenes Gefäßrohr handeln, das etwa mit Darmschlingen vergleichbar sei. Die Entstehung und Vergrößerung dieser kleinen Tumoren sollte ausschließlich auf Gefäßerweiterung, die mit gesteigertem Flächenwachstum einhergeht, beruhen (WERTHEIM 1932). BEEK (1937) schlug daher vor, besser von "Teleangiektasia papulosa disseminata" zu sprechen.

Beobachtungen von DUBREUILH und VERGNE (19oo), die gelegentlich Kapillarsprossen beobachten konnten und daher das senile Hämangiom als echtes Angiom auffaßten, wurden erst 1954 von SCHNYDER und KELLER bestätigt.

Nach ihren Untersuchungen entspricht die Differenzierung in drei klinische Stadien auch nach histologischen Gesichtspunkten einer Einteilung in drei Altersstufen:

1. das eruptive senile Angiom (Entwicklungsstadium),
2. das ruhende senile Angiom (Stadium der abgeschlossenen Entwicklung) und
3. das gealterte kavernöse senile Angiom (Stadium sekundärer, zum Teil degenerativer Veränderungen).

Der gesamte Gefäßprozeß bleibt streng auf das Stratum subpapillare des Coriums beschränkt. SCHNYDER und KELLER beschreiben das eruptive Entwicklungsstadium folgendermaßen: "An umschriebener Stelle liegen im Stratum subpapillare des Coriums lobulierte capilläre Gefäßknäuel, die gegeneinander durch breite, bindegewebige Septen abgegrenzt sind. Die einzelnen Gefäßknäuel oder Läppchen sind ebenfalls durch feine bindegewebige Septen unterteilt und bestehen aus einem Konvolut kapillärer Gefäße. In den zentralen Abschnitten des Angioms bilden diese Gefäßläppchen ein in sich geschlossenes Ganzes. Die einzelnen Gefäße sind oft etwas erweitert und Sprossungserscheinungen fehlen hier vollständig, während die Gefäßläppchen an der Peripherie des Angioms öfters Sprossungsstellen aufweisen. Die Gefäße der peripheren Gefäßläppchen sind nicht erweitert und gehen gelegentlich aus einem undifferenzierten Gewebe hervor, das aus polymorphen Zellen vom Endotheltypus besteht und gelegentlich Kernteilungsfiguren zeigt." - "Die einzelnen Gefäßläppchen stehen mit einem arteriellen Gefäß der tieferen Hautabschnitte in Verbindung, das epidermiswärts zu den einzelnen Gefäßläppchen in Arteriolen und Kapillaren aufsplittert."

Nach etwa zwei Jahren geht das senile Angiom in ein Ruhestadium über, das sowohl strukturelle Eigenschaften des eruptiven, als auch des gealterten kavernösen Stadiums aufweisen soll, also einen Übergangstyp darstellt. Der Wachstumsprozeß kommt offenbar zum Stillstand, denn Sprossungsstellen konnten auch in den Randabschnitten des Angioms

nicht mehr nachgewiesen werden. Die bisher endothelreichen Kapillaren erweitern sich mit zunehmendem Alter und bilden in den zentralen Abschnitten sinusoide und herzförmig erweiterte Hohlräume, die von einem zellarmen und flachen Endothel ausgekleidet werden. "Die Gefäßlumina sind stellenweise septiert, so daß alveoläre Bilder entstehen" (SCHNYDER und KELLER). Solche Septen wurden schon von DUBREUILH (19oo) als Reste miteinander konfluierender Gefäße gedeutet.

Bei weiterem Fortschreiten des teleangiektatischen Prozesses schwindet der Läppchenaufbau mehr und mehr, bis das histologische Bild im kavernösen Endstadium vollständig von sinusoiden, teils septierten und miteinander konfluierenden Gefäßlumina beherrscht wird.

In früheren Untersuchungen des senilen Hämangioms (VIRCHOW, UNNA, BORST, KYRLE, GANS, RAFF) finden sich ausschließlich Beschreibungen, die dem kavernösen Endzustand dieses Prozesses entsprechen, d.h. die den Nachweis von echten Gefäßneubildungen gar nicht erwarten lassen können. Lediglich BEEK (1937) untersucht, allerdings in anderem Zusammenhang (s.u.), senile Angiome 17- bis 27-jähriger, die möglicherweise dem Stadium I nach SCHNYDER und KELLER zugeordnet werden können, geht aber nicht näher auf die Veränderungen der Gefäßwände ein. In den seiner Arbeit beigefügten histologischen Abbildungen lassen sich Gefäßsprossen nicht feststellen.

In letzter Zeit wurde die Existenz primärer Kapillarsprossungen wieder in Zweifel gezogen. SALOMON et al. (1973) konnten zwar in einem Fall im histologischen Bild des senilen Hämangioms Gefäße nachweisen, deren Endothel stark proliferierte und deren Lumina meist eng waren; sie schließen aber nicht aus, daß es sich dabei um eine Reaktion der Kapillaren auf atrophische Veränderungen der Epidermis handelte (s.u. Pathogenese).

2. Papillarkörper und Epidermis

Der im Stratum subpapillare sich ausdehnende angiomatöse Tumor führt zur allmählichen Abflachung des Papillarkörpers bis zum völligen Verstreichen. Die Epidermis ist zunächst nur leicht, später tuberös vorgewölbt und dabei dünn und atrophisch. Sichelförmige Epidermisfortsätze umfassen die Angiommasse von beiden Seiten.

3. Transepidermale Elimination

Im Stratum basale der Epidermis einiger Angiome zeigt sich stellenweise Zellunruhe mit hyperchromen Kernen; man sieht eine Proliferation des Randepithels in Form von dünnen Zäpfchen, die in die Cutis hineinragen (SALOMON et al. 1973). Diese in die Cutis eindringenden epithelialen Zellen sollen aus der äußeren Wurzelscheide der Follikel, sehr wahrscheinlich von den adnexalen Basalzellen (PINKUS 1969) hervorgehen. Sie sind in der Lage, sich zu einer epithelialen Brücke zu formieren, die das Angiom vollständig umschließt und vom Makroorganismus abtrennt. Diese Brücke besteht aus einer doppelten Lage pigmenthaltiger Basalzellen sowie dazwischenliegenden Zellen des Stratum spinosum (SALOMON et al.). Im weiteren Verlauf dringt das proliferierende Epithel in das angiomatöse Gewebe ein; der Zusammenhang mit dem Kreislauf wird unterbrochen und das in den kavernösen Räumen stagnierende Blut gerinnt (GRIMMER 197o). Das so veränderte Gewebe wird schließlich vom Makroorganismus abgeschnürt und abgestoßen. Einen entsprechenden Vorgang beobachtete MEHREGAN (1968) zuerst bei der Elastosis perforans serpiginosa; er prägte dafür den Terminus "transepidermale Elimination".

4. Intervaskuläres Bindegewebe

Neben den Gefäßprozessen fanden schon immer die Veränderungen des die Gefäße umgebenden Bindegewebes die Beachtung der Untersucher. UNNA, VIRCHOW, KYRLE, GANS u.a. beobachteten fast regelmäßig eine Umwandlung des elastischen und kollagenen Gewebes im unmittelbaren Bereich der senilen Hämangiome, welche sie als Ursache des teleangiektatischen Prozesses deuteten. Sie sahen also in der Gefäßektasie einen sekundären Vorgang, hervorgerufen durch primäre Degeneration des Coriumbindegewebes. KYRLE beschreibt Veränderungen, wie man sie bei der Altersatrophie der Haut findet, nämlich Schwund der elastischen Fasern und Quellung und Zusammensinterung des Kollagens, ohne jedoch die Lokalisation der Angiome und das Alter ihrer Träger zu nennen. Veränderungen, wie sie der degenerativen Hautatrophie mit Bildung von Elacin und Kollacin (UNNA) entsprechen, beobachtete GANS unter anderem bei einem senilen Hämangiom vom Halsbereich eines 65-jährigen Mannes.

BEEK (1937) untersuchte Angiome der Brusthaut von zehn Patienten. Bei drei Patienten im Alter von 63 bis 83 Jahren fand er Zeichen einfacher seniler Atrophie mit nicht deutlich verändertem Kollagen und verminderten bzw. gequollenen elastischen Fasern, die jedoch nie ganz fehlten. Dagegen zeigte das Cutisgewebe der jüngeren Patienten (17 bis 27 Jahre) keinerlei Besonderheiten. Er zog daraus den Schluß, daß kein kausaler Zusammenhang zwischen dem senilen Angiom und den dabei beschriebenen Hautveränderungen besteht, daß vielmehr im Bereich des Angioms nur solche Bindegewebsumwandlungen angetroffen werden, wie sie der Zustand der umgebenden Haut erwarten läßt.

Eine differenziertere Darstellung findet sich bei SCHNYDER und KELLER (1954), die in Umkehrung der früheren Auffassung sekundäre degenerative Veränderungen beschreiben, die mit der Entwicklung des senilen Hämangioms und vom Angiomzentrum zur Peripherie fortschreiten. Im eruptiven Stadium ist nach SCHNYDER und KELLER das Fasernetz noch unverändert, lediglich

die elastischen Fasern des Angiomzentrums erscheinen an Zahl leicht vermindert, verdünnt und zum Teil fragmentiert. Mit zunehmender Ausdehnung der Gefäßlumina weist das Bindegewebe im Stadium II beginnende degenerative Veränderungen auf, es ist zellärmer, die Grundsubstanz verdichtet und stellenweise hyalinisiert. Dazwischen liegen gequollene, basophil sich anfärbende elastische Fasern, die die tinktoriellen Eigenschaften des Elacins aufweisen. Die Randabschnitte des Angioms zeigen dagegen nur Veränderungen, wie sie auch in den angrenzenden, nicht befallenen Cutisbezirken anzutreffen sind.

Am ausgeprägtesten finden sich die degenerativen Umwandlungen am Bindegewebe und den elastischen Fasern des gealterten, kavernösen senilen Hämangioms, und zwar hier im gesamten Tumorbereich. Die elastischen Fasern sind klumpig, gequollen, teilweise aufgesplittert, ihre Zahl ist stark vermindert, sie fehlen aber nie ganz. Die kollagenen Faserbündel sind stellenweise völlig hyalinisiert, entsprechen in ihren färberischen Eigenschaften dem Kollacin und können durch ihre Ausdehnung die erweiterten Kapillaren manchmal wieder komprimieren. Eine solche Form der bindegewebigen Abheilung entspricht ihrem Wesen nach der beim Haemangioma capillare häufig zu beobachtenden spontanen Regression (GRIMMER 197o).

SCHNYDER und KELLER beschreiben also eine vom Erhaltungszustand der übrigen Haut weitgehend unabhängige Degeneration des die dilatierten Gefäße umgebenden Bindegewebes und der elastischen Fasern, die vielmehr mit dem Entwicklungsstadium des Angioms korreliert und gleichsinnig mit der fortschreitenden Gefäßektasie zunimmt.

Veränderungen der Zellen des intervaskulären Gewebes wurden nicht beschrieben. In einigen Fällen beobachteten SALOMON et al. (1973) eine mittelstarke zelluläre Infiltration, die vorwiegend aus rundzelligen (lymphocytoiden) Elementen, Histiocyten und spärlichen Plasmazellen bestand. Dieser Befund steht jedoch allein und konnte auch in seiner Bedeutung bisher nicht geklärt werden.

E. ZUR FRAGE DER ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Frage der Entstehung der senilen Angiome konnte bisher nicht zufriedenstellend geklärt werden. Die Annahme, daß es sich bei ihnen nicht um eine bloße Ektasie des subpapillären Gefäßnetzes, sondern sehr wahrscheinlich um eine echte Geschwulst mit Endothelproliferation und Kapillarsprossung handelt, reiht sie ein in die Gruppe der tuberösen und planotuberösen kapillären Hämangiome des Kindesalters, von denen sie sich allerdings durch ihr örtlich und zeitlich begrenztes Wachstum unterscheiden. Beiden Formen, den senilen sowie den juvenilen, gemeinsam ist ihre tumoröse Natur mit sekundärer Angiektasie, ihr Auftreten oft erst nach der Geburt und eine gewisse Tendenz zur Spontaninvolution. Da nun Hämangiome Prozesse sind, die auf einer angeborenen Entwicklungsmißbildung beruhen (Hamartome), zählen SCHNYDER und KELLER (1954) das senile Angiom zu den Naevi tardi: das kapilläre Gefäßnetz des Stratum subpapillare scheint an umschriebener Stelle eine potentielle Wachstumstätigkeit zu besitzen, die auf formative Reize noch unbekannter Art manifest wird.

SALOMON et al. (1973) dagegen weisen auf die Schwierigkeit hin, an Hand von einzelnen Mitosen und Proliferationen des Endothels im histologischen Bild einen neoplastischen von einem reaktiven Vorgang zu unterscheiden. Auf Grund histologischer Befunde bei unveränderter Haut älterer diabetischer Patienten, die oft unter der atrophischen Epidermis eine Vermehrung bzw. Neubildung der subepidermalen Kapillaren und der kleineren Gefäße der oberen Cutis, zum Teil auch unreife Gefäßkomplexe mit hyperzellulären Gefäßwänden zeigten (LAZOVIC et al. 1972), entwickelten sie eine Hypothese über die mögliche Entstehung der Kapillarneubildungen beim senilen Hämangiom, die sie mit dem Begriff der dermo-epidermalen Interaktion erklären. Sie vermuten, daß die Atrophie der Epidermis der unveränderten Haut des Diabetikers Folge der diabetischen Mikroangiopathie ist. Die hypoxisch geschädigten

epidermalen Zellen senden Informationen, wahrscheinlich durch chemische Substanzen, in die Cutis ab, die auf die Kapillaren und kleinen Gefäße wirken und deren Hyperplasie hervorrufen.

Der gleiche Vorgang solle auch in der Haut älterer Personen ohne Diabetes vorkommen. Damit könne das senile Angiom auch als Folge eines reaktiven Prozesses aufgefaßt und durch kompensatorische Hyperplasie der subepidermalen Kapillaren, die wahrscheinlich durch eine Schädigung der epidermalen Zellen induziert wird, erklärt werden. Die Hyperplasie stelle also eine Antwort der dermalen Kapillaren auf Informationen aus den geschädigten Zellen der Epidermis dar.

Die beim gealterten senilen Hämangiom häufig zu beobachtende epitheliale Proliferation der Zellen der äußeren Wurzelscheide der Follikel könnte nun, so der zweite Teil der Hypothese, wiederum als Reaktion der Epidermis auf die Kapillarsprossung und die kavernöse Umwandlung dieser Gefäße aufgefaßt werden. Demnach wäre also die transepidermale Elimination des angiomatösen Gewebes das Endphänomen eines interaktiven Prozesses zwischen Epidermis und Cutis, dessen Mediatoren chemische Substanzen bisher unbekannter Natur sind.

In diesem sehr komplexen und für den Organismus nützlichen Vorgang der Elimination geschädigten Gewebes sehen SALOMON et al. Parallelen zu immunologischen Reaktionen; sie nennen daher analog zum Begriff der "immunologocal surveillance" (BURNET 197o) diesen besonderen Schutzmechanismus der Haut "epidermo-dermale Überwachung".

F. BISHERIGE ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE BEI SENILEN UND KAPILLÄREN HÄMANGIOMEN

Unseres Wissens liegt bisher lediglich eine elektronenmikroskopische Arbeit über die Struktur des senilen Hämangioms vor (STEHBENS und LUDATSCHER 1968), die sich jedoch ausschließlich mit Angiomen der Ruhephase (Stadium II) befaßt. Außerdem untersuchten FUCHS (1967) und MASUDA (1971) kapilläre Hämangiome des Kindesalters, die in ihrer Gefäßstruktur starke Ähnlichkeiten mit senilen Hämangiomen aufweisen.

Die von STEHBENS und LUDATSCHER untersuchten Hämangiome waren im Durchmesser o,5 bis 4 mm groß und wurden der Haut des Stammes erwachsener Männer und Frauen im Alter von 39 bis 72 Jahren entnommen. In allen Fällen fanden sich die gleichen charakteristischen Veränderungen, obwohl die Luminaweiten von 1 bis 8o µ variierten. Die Gefäße waren von einer einfachen Lage dünner, meist zwischen 1oo und 5oo mµ hoher Endothelzellen ausgekleidet, die sich an den Verbindungsstellen oft weit überlappten. Die innere Oberfläche des Endothels zeigte häufig einfache oder auch sehr komplizierte, unregelmäßige cytoplasmatische Vortreibungen, die gelegentlich Ringe oder Netze ausbildeten. Das Cytoplasma der Endothelzellen enthielt neben den üblichen Strukturen Mikropinocytose-Vesikel, Weibel-Körperchen (häufig in Gruppen bis zu 4o in der Nähe des Kerns) und, jedoch nicht in allen Zellen, cytoplasmatische Filamente. Entlang der äußeren Zellmembran insbesondere der Pericyten fanden sich im Cytoplasma Verdichtungen, die Halbdesmosomen ähnelten.

Auf zwei charakteristische Merkmale weisen die Autoren besonders hin. Das ist einmal das Vorkommen von Fenestrationen in besonders dünnen Bereichen des Endothels (35o - 5oo Å), zum Anderen die Umhüllung mit einer zum Teil sehr breiten und vielschichtigen Basalmembran. Die Fenestrationen waren von einer relativ einheitlichen Größe von 4oo bis

5oo Å und zeigten manchmal eine zentrale Verdichtung ("central dense knob", RHODIN 1962). Sie fanden sich oft über weite Strecken der Gefäßwand, wurden aber auch in den überlappenden Zellausläufern und anderen, ins Lumen gerichtete cytoplasmatische Fortsätze beobachtet.

Nach außen wurde das Endothel von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben, die in ihrer Breite von 7o bis 6oo mμ reichte. In vielen Gefäßen war die Basalmembran mehrschichtig, wobei die einzelnen Lamellen zwischen 5o und 25o mμ breit waren. Es wurden bis zu 12 Schichten gezählt, die Gesamtbreite der Basalmembran betrug bis zu 5 μ. Zwischen den Lamellen lagen ein feines fibrilläres Material und kollagene Fasern.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen FUCHS (1967) und MASUDA (1971), die kapilläre Hämangiome zwei bis sieben Monate alter Säuglinge untersuchten. Unterschiedlich hohe, um kavernöse Bluträume oft sehr flache Endothelzellen bildeten zahlreiche Fortsätze aus, die in die Lichtung ragten. Übereinstimmend berichten beide Autoren von kräftig entwickelten intraendothelialen Filamentbündeln sowie von einer lamellär geschichteten, gelegentlich sehr breiten basalmembranähnlichen Hüllschicht, die die Gefäße kontinuierlich umgab. Fenestrationen wurden nicht beobachtet.

In Hämangiomen ca. zweijähriger Kinder, die klinisch eindeutige Zeichen der Involution aufwiesen, fand MASUDA kaum Veränderungen gegenüber der Wachstumsphase. Die Filamentbündel waren etwas geringer ausgeprägt; die Basalmembran hatte ein unscharfes Aussehen bekommen und war umgeben von einer Substanz hoher Elektronendichte. In der Umgebung fanden sich Fibroblasten mit gut entwickeltem rauhem endoplasmatischen Retikulum und zahllose, jungen Kollagenfibrillen ähnliche Strukturen.

G. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methode

Sechs Patienten im Alter von 52 bis 78 Jahren wurden insgesamt elf senile Hämangiome, die an Brust, Schultern und Rücken lokalisiert waren, entnommen. Die Exzision erfolgte unter Lokalanästhesie mit Scandicain 1 %. Zwei Angiome wurden zur histologischen Untersuchung weiterverarbeitet; die übrigen, von denen jeweils drei nach ihrem klinischen Aspekt einer der drei Entwicklungsstufen nach SCHNYDER und KELLER zuzuordnen waren, wurden unmittelbar nach der Entnahme in eine gepufferte eisgekühlte 2 %ige Osmiumsäure-Lösung gebracht und darin in kleine Würfel von o,5 bis 1 mm Kantenlänge zerschnitten. Danach wurden sie in einer Lösung aus einem Teil Collidin-Puffer und zwei Teilen Osmiumtetroxid-Lösung bei einem pH von 7,4 und einer Temperatur von 2°C 1 1/2 bis 3 Stunden aufbewahrt.

Nach der Fixierung wurden die Hautblöcke in reiner Pufferlösung ausgewaschen und über die aufsteigende Äthanol-Reihe entwässert. Auf der Stufe des 7o %igen Alkohols erfolgte eine Kontrastierung im Block nach WOHLFARTH-BOTTERMANN (1957) mit o,5 %igem Uranylacetat und 1 %iger Phosphorwolframsäure. Über Propylenoxid und ein Gemisch aus gleichen Teilen Propylenoxid und Epongemisch als Zwischenmedien wurde das Material in EPON 812 eingebettet und mindestens 48 Stunden bei 6o°C polymerisiert (LUFT 1961).

Die Schnitte mit einer Dicke von 4oo bis 5oo Å wurden auf einem Ultrotom LKB III hergestellt und auf mit Formvar beschichtete Kupfernetze aufgezogen. Zur Nachkontrastierung wurden die Präparate für ein bis zwei Stunden auf gesättigte Uranylacetat-Lösung und anschließend für ca. 6o sec in eine Bleicitrat-Lösung nach REYNOLDS (1963) gelegt.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung erfolgte mit einem Zeiss EM 9 S-2.

II. Elektronenmikroskopische Befunde

a) Allgemeine Befunde beim senilen Hämangiom

Untersucht wurden senile Hämangiome aller Entwicklungsstufen. In allen Fällen liegt eine umschriebene, auf das Stratum subpapillare des Coriums beschränkte Vermehrung kapillärer Gefäße sowie eine wechselnd starke Erweiterung ihrer Lumina vor. Dabei fällt auf, daß selbst dicht nebeneinander liegende Gefäße in unterschiedlichem Maße von der Dilatation erfaßt werden: zwischen weiten, kavernösen Bluträumen finden sich Anschnitte kleinerer, kaum erweiterter Kapillaren.

Im Aufbau der Angiome verschiedener Altersstufen ergeben sich einige auffällige Unterschiede:

1) Senile Hämangiome, die nach ihrem klinischen Aspekt dem Entwicklungsstadium (Stadium I nach SCHNYDER und KELLER) zugeordnet wurden:

Das Zentrum dieser Angiome wird von mehr oder weniger dilatierten Blutgefäßen gebildet, die in der Regel blutleer sind und von einem dünnen Endothel ausgekleidet werden. Meist liegen mehrere Gefäßquerschnitte in einer Gruppe dicht beieinander, nur durch schmale, bindegewebige Septen voneinander getrennt; lockeres Bindegewebe füllt die Räume zwischen den einzelnen Gefäßgruppen.

Zur Peripherie hin nehmen Anzahl und Größe der Gefäße deutlich ab. Im gegenüber dem Zentrum relativ vermehrten Bindegewebe finden sich zellreiche Inseln, die neben Fibrocyten, Fibroblasten und gelegentlichen Mastzellen stets mehrere englumige Kapillaranschnitte aufweisen.

2) Senile Hämangiome, die nach ihrem klinischen Aspekt dem Ruhe- bzw. Altersstadium (Stadium II und III nach SCHNYDER und KELLER) zugeordnet wurden:

Angiome beider Altersstufen weisen elektronenmikroskopisch weitgehend gleiche Gefäßbefunde auf, so daß eine Unterschei-

dung nach ultrastrukturellen Gesichtspunkten nicht möglich zu sein scheint.

Weite, z.T. kavernöse Hohlräume, die von einem flachen, zellarmen Endothel ausgekleidet werden, beherrschen das Bild. Die Lumina sind rund, oval oder auch sehr unregelmäßig geformt und grenzen dicht aneinander, oft nur von schmalen, ca. 1 µ breiten Bindegewebssepten getrennt; nicht selten sind diese Septen unterbrochen und enden frei in der Lichtung. Das Bindegewebe ist sehr zellarm, gelegentlich finden sich einzelne Fibrocyten und Mastzellen.

Neben Angiomen, die ausschließlich den obigen Aufbau zeigen, gibt es andere, deren Gefäßendothelien unterschiedliche Grade der Zerstörung aufweisen. Einzelne Gefäße mit geringeren Degenerationszeichen können zwischen unauffälligen liegen; die Destruktion kann aber auch soweit fortgeschritten sein, daß alle Gefäße von ihr befallen sind und ein Endothel kaum noch wahrnehmbar ist.

b) Einteilung der Gefäßbefunde

Vergleicht man die beiden beschriebenen Zustandsbilder, so leitet sich daraus zwanglos eine Einteilung in drei unterschiedlich strukturierte Gefäßtypen ab:

1. kleine, englumige Kapillaren aus der Peripherie des eruptiven senilen Hämangioms,
2. dilatierte Kapillaren des ruhenden bzw. gealterten sowie aus dem Zentrum des eruptiven senilen Hämangioms und
3. Kapillaren mit zerstörten Gefäßendothelien des ruhenden und gealterten senilen Hämangioms.

c) Dilatierte Kapillaren mit erhaltenem Endothel

Da diese Gefäße in allen Stadien des senilen Hämangioms angetroffen werden, seien sie zuerst beschrieben. Sie sind charakterisiert durch große, blutleere Hohlräume, deren Lumenweite mehrere hundert µ betragen kann, so daß vom elektronenmikroskopischen Bild oft nur Ausschnitte ihrer Wände erfaßt werden. Daneben finden sich aber auch kleinere Gefäße mit Durchmessern von etwa 1o bis 5o µ.

1. Gestalt der Endothelzellen und Fenestrationen

Das Endothel ist sehr flach und relativ zellarm. Seine größte Breite erreicht es über den wenigen Kernen, die sich in den Gefäßquerschnitten finden. Dazwischen liegen langgestreckte, kernfreie Endothelbereiche, die besonders in stark dilatierten Gefäßen über weite Strecken eine gleichbleibende Höhe von etwa o,2 bis o,6 µ aufweisen (Abb. 11, 12). In anderen Gefäßen schwankt die Dicke des Endothels oft ganz erheblich; nicht selten sind extreme Abflachungen, die zur Vereinigung der inneren und äußeren Zellmembran führen. Solche Fenestrationen liegen einzeln oder folgen zu mehreren dicht hintereinander, so daß die zwischen ihnen liegenden kleinen Cytoplasma-Bezirke wie eine Kette aufgereihter Perlen erscheinen (Abb. 1). Die Länge der Fenestrationen beträgt ca. 5o - 6o mµ. In einigen ist deutlich eine zentrale Verdichtung ("central dense knob", RHODIN 1962) zu erkennen, andere weisen diesen Befund nicht auf. Intra- oder interendothelial gelegene echte Diskontinuitäten werden dagegen nie beobachtet.

2. Oberflächendifferenzierungen

Die Lichtungen der meisten Gefäße sind relativ glatt begrenzt. Es gibt jedoch eine Reihe verschiedenartiger Differenzierungen der inneren, dem Lumen zugewandten Zellober-

fläche, die unterschiedlich oft angetroffen werden. Dies sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit:

1. Mikrovilli: Sie sind meist kurz und stehen einzeln in größerem Abstand voneinander, nur gelegentlich finden sie sich zu mehreren gehäuft und sind dann auch länger. Manchmal ist zu beobachten, daß sie sich zurückbiegen und unter Bildung einer Vakuole an ihrem freien Ende wieder mit dem Zellkörper verschmelzen. In einigen Mikrovilli werden Fenestrationen gefunden (Abb. 2).

2. ringförmige Gebilde, die an umgebogene Mikrovilli erinnern und möglicherweise auch aus diesen entstanden sind. Die enthaltene Vakuole ist weit ins Lumen vorgerückt, so daß der Prozeß oftmals gestielt erscheint. In dem die Vakuolen umgebenden cytoplasmatischen Ring finden sich regelmäßig Fenestrationen (Abb. 3,4).

3. kugelige oder polypöse Protrusionen, die dem Zellkörper breitbasig oder gestielt aufsitzen und ein stark verdichtetes Cytoplasma enthalten. Man findet selten mehr als eins oder zwei solcher Gebilde pro Gefäßquerschnitt, diese aber auffallend häufig in der Nähe des Endothelkerns. Größere gestielte Zellfortsätze scheinen frei im Blutstrom zu flottieren (Abb. 5,6).

4. helle, blasige Vorwölbungen. Sie sind rund mit einer oft schmalen Basis und mit einem Cytoplasma gefüllt, das wesentlich heller ist als das des übrigen Zellkörpers, d.h. also, ein umschriebener ödematöser Plasmabezirk wird ins Lumen hinein vorgewölbt und spannt die darüberliegende Membran (Abb. 7,19).

3. Interendotheliale Zellverbindungen

Die Verbindungsstellen benachbarter Endothelzellen können, der geringen Höhe des Endothels entsprechend, sehr kurz sein und gerade oder leicht gewunden verlaufen. Häufig kommt es aber auch zu sehr weitreichenden Überlappungen durch Aus-

läufer zweier Zellen, die mehrmals unter Bildung interzellulärer Hohlräume auseinanderweichen können. Stets finden sich, meist in der Nähe des Lumens, die typischen verdichteten Haftstrukturen, bei längeren Überlappungen oft mehrmals.

Marginalfalten sind unterschiedlich ausgeprägt; oft sind sie nur einseitig angelegt. Längere Falten überbrücken bisweilen die Zellgrenze und finden unter Ausbildung von Haftstrukturen Anschluß an die benachbarte Endothelzelle.

4. Intrazelluläre Strukturen

Der größte Teil der cytoplasmatischen Strukturen ist in der Nähe der Endothelzellkerne lokalisiert; in den flachen peripheren Zellanteilen sind dagegen neben Filamenten und Mikropinocytose-Vesikeln in der Regel nur einige wenige Mitochondrien und selten Weibel-Körperchen zu finden (Abb. 8, 11, 12).

Die Kerne der Endothelzellen sind oval bis länglich und oft leicht gelappt. Sie enthalten ein gleichmäßig verteiltes Chromatin, das lediglich entlang der Kernmembran etwas verdichtet ist, und gelegentlich einen Nucleolus. Innere und äußere Kernmembran verlaufen parallel in einem Abstand von ca. 2oo Å.

Die Mitochondrien sind meist von rundovaler bis länglicher Gestalt und manchmal dunkel gefärbt. Daneben werden auch in sonst unauffälligen Zellen gelegentlich leicht geschwollene cristaearme Mitochondrien gefunden. Eine Vermehrung oder Verminderung der Mitochondrienzahl ist nicht zu beobachten.

Das endoplasmatische Retikulum wird sowohl in der glatten Form als auch mit Ribosomen besetzt nur spärlich angetroffen; auch freie Ribosomen sind nicht sehr häufig.

In vielen Endothelzellen finden sich ein oder mehrere Multivesikuläre Körper und einige Weibel-Körperchen.

Der Golgi-Apparat ist relativ selten angeschnitten, erscheint dann aber manchmal sehr kräftig entwickelt (Abb. 19,21).

Neben einigen wenigen Vakuolen sind oft zahlreiche Mikropinocytose-Bläschen im Cytoplasma enthalten; ihr Inhalt ist von unterschiedlicher Elektronendichte. Ihre Verteilung ist selbst innerhalb einer Zelle sehr wechselnd; bisweilen füllen sie die gesamte Breite des Zellkörpers gleichmäßig aus (Abb. 8, 9), dann wieder sind sie vorwiegend an den Zellmembranen lokalisiert.

Ein konstanter Bestandteil jeder Endothelzelle sind 5o - 1oo Å dicke Filamente, die besonders im Perikaryon kräftig entwickelte Bündel bilden können. In den peripheren Zellausläufern sind sie weniger dicht und können über kürzere Strecken auch ganz fehlen. Meist verlaufen sie hier parallel zur inneren Zellmembran (Abb. 8).

5. Basalmembran

Die dilatierten Gefäße werden von einer kontinuierlichen Basalmembran umgeben, die der äußeren Endothelzellmembran stets eng anliegt (Abb. 12). Auf eine nicht immer deutliche, ca. 3o mμ breite, elektronenlichte Schicht (lamina rara)folgt eine 6o - 2oo mμ, in einigen Fällen auch bis 4oo mμ breite elektronendichte Schicht (lamina densa). Sie besteht aus einem feinfädigen Material, das in den schmalen Basalmembranen am dichtesten, in den breiteren weniger dicht erscheint. Nach außen schließt sich meist eine unterschiedlich breite Zone mit lockerem, feinfädigem Material an, in dem zahllose kollagen-ähnliche Fibrillen (Durchmesser ca. 3o mμ) liegen. Diese Zone läßt sich aufgrund der unterschiedlichen Durchmesser der Fibrillen scharf gegen das umgebende Kollagen (ca. 6o mμ) abgrenzen.

Häufiger jedoch als mit einer solchen einlagigen Basalmembran sind die Gefäße mit einem breiten Mantel aus verdichteter Grundsubstanz umgeben, in den bis zu 12 Basalmembran-Schichten eingebettet sind (Abb. 1o,16,19). Die Gesamtbreite dieses lamellären Komplexes beträgt bis zu 4 µ, im Mittel 2 bis 2,5 µ. Nur die innere Lamelle (Breite ca. 3o - 1oo mµ) ist kontinuierlich und folgt den äußeren Konturen des Endothels. Die folgenden Lamellen (Breite 1oo - 2oo mµ) sind vielfach fragmentiert und machen oft einen unscharfen, verwaschenen Eindruck. Die osmiophoben Spalten zwischen den einzelnen Lamellen enthalten das lockere, feinfädige Material und die oft dichtgepackten kollagenähnlichen Fibrillen, wie sie auch in der äußeren Zone einlagiger Basalmembranen gesehen werden.

Gefäße mit einlagiger und mit lamellierter Basalmembran liegen meist bunt durcheinander (Abb. 16), auch können beide Typen innerhalb eines Gefäßes vorkommen. Der lamellierte Aufbau scheint am stärksten ausgeprägt zu sein, wo das intervaskuläre Bindegewebe breit, d.h. der Abstand zu benachbarten Gefäßen groß ist, während bei geringem Abstand zwischen den Gefäßen, etwa in den schmalen Bindegewebssepten, eher eine ein- bis zweilagige Basalmembran anzutreffen ist (Abb. 8). Eine Abhängigkeit von der Größe der Gefäße ist nicht festzustellen.

Ein auffälliges Verhalten zeigt sich an einigen Endothelzellen, deren Cytoplasma mit besonders vielen Mikropinocytose-Bläschen gefüllt ist. Der Inhalt dieser Bläschen hat etwa die gleiche Elektronendichte wie das Material der Basalmembran. Diese liegt dem Cytoplasma unmittelbar an; es ist weder eine Zellmembran noch eine elektronenlichte Lamina rara zu erkennen. Dadurch hat es den Anschein, als verschmelze der Inhalt der Vesikel direkt mit der Basalmembran (Abb. 9, 18).

6. Perikapilläre Zellen

Die Zahl der Pericyten ist relativ gering. Sie liegen stets dem Endothel eng an und sind nur durch die innere Schicht der Basalmembran von ihm getrennt. Meist sind sie nur leicht gestreckt oder auch rund, nur gelegentlich folgen sie der Dehnung der Kapillarwand mit langgestreckten Ausläufern. Hinsichtlich der intracellulären Strukturen sind die Pericyten kaum von den zugehörigen Endothelzellen zu unterscheiden. Feine intracytoplasmatische Fibrillen verlaufen vorwiegend entlang der dem Endothel zugewandten Zellmembran, während an der äußeren Membran in unregelmäßigen Abständen unscharf begrenzte Verdichtungen auftreten, die an Halbdesmosomen erinnern, in die jedoch keine cytoplasmatischen Filamente einstrahlen.

7. Intervaskuläres Bindegewebe

Außerhalb der perikapillären Hüllschicht folgen locker angeordnete Kollagen-Fibrillen, Fibrocyten und einzelne Mastzellen. Als Folge stärkerer Dilatation sind diese Bestandteile gelegentlich auch dichter zusammengedrängt.

8. Septierung und Konfluenz

Oft sind die Wände benachbarter Gefäße infolge der Dilatation so eng zusammengerückt, daß zwischen ihnen lediglich ein manchmal weniger als 1 µ breiter Bindegewebssteg, der septumartig beide Lumina voneinander trennt, stehen bleibt. Innerhalb dieses Septums liegen zwischen den Basalmembranen beider Gefäße gewöhnlich einige Kollagen-Fibrillen und manchmal ein langgestreckter Fibrocytenausläufer (Abb. 11,12).

In vielen Fällen scheinen solche Septen frei in einem cavernösen Lumen zu enden, wobei dann auf der gegenüberliegenden Seite der Lichtung manchmal eine zipfelige Einbuchtung der Gefäßwand zu erkennen ist (Abb. 14). Während kon-

tinuierliche Bindegewebssepten gerade und gestreckt verlaufen, sind die frei endenden eher gewellt. Am freien Ende eines unterbrochenen Septums berühren die Endothelien beider Gefäße einander, wobei sie an den Kontaktstellen Haftstrukturen ausbilden.

Zwischen einigen Gefäßen sind Septen zu beobachten, die zwar in ihrer Kontinuität insgesamt keine Unterbrechung zeigen, wohl aber in ihrem inneren, bindegewebigen "Gerüst". Diese Lücke beträgt mehrere µ und wird von einer einzelnen Endothelzelle überbrückt (Abb. 13).

d) Kapillaren aus der Peripherie des eruptiven senilen Hämangioms

Sie liegen selten einzeln zwischen Bündeln sich locker durchkreuzender kollagener Fasern; meist finden sich mehrere Gefäßquerschnitte nebeneinander, dicht umlagert von einer wechselnden Anzahl von Bindegewebszellen, wodurch der Eindruck zellulärer Inseln inmitten eines lockeren Fasergeflechtes entsteht.

Die Gefäße dieser Region zeigen alle einen recht kompakten Aufbau ihres Endothelrohres. Die relativ engen Lumina werden von wenigen hohen Endothelzellen umgeben, die häufig Kernanschnitte aufweisen. Hinsichtlich ihrer intrazellulären Strukturen gleichen sie im Wesentlichen den oben beschriebenen dilatierten Gefäßen; gelegentlich finden sich in einzelnen Zellen etwas kräftiger entwickelte Filamentbündel, die ihnen eine hohe Elektronendichte verleihen.

Aufgrund ihrer Größe, der Zahl und Gestalt ihrer Endothelzellen und der Beschaffenheit ihrer perikapillären Umhüllung lassen sich zwei etwa gleich häufige Kapillartypen unterscheiden, denen der Großteil der gefundenen Gefäße zuzuordnen ist (Abb. 15).

Kleine, auffallend runde Kapillaren mit einem mittleren Durchmesser von 5 bis 7 µ bilden die erste Gruppe. Sie besitzen im Querschnitt oft nur zwei, manchmal drei Endothelzellen. Meist ist der Kern einer Endothelzelle angeschnitten, wodurch diese rund und gedrungen erscheint; um sie herum legt sich der kernlose Teil der zweiten Endothelzelle. Das dadurch gebildete Lumen ist eng, oft auf einen schmalen Spalt reduziert, und zeigt weitgehend glatte Konturen ohne cytoplasmatische Ausstülpungen. Die kurzen Verbindungszonen zwischen den Endothelzellen verlaufen gerade und zeigen die typischen Haftstrukturen. Die äußere Zellmembran ist meist glatt und nur manchmal zu wenigen groben Falten aufgeworfen.

Nach außen wird das Gefäß lückenlos von einer ein- oder mehrblättrigen schmalen Basalmembran umgeben, die auch die stets zu mehreren vorhandenen perikapillären Zellen in sich einbezieht.

Der zweite Kapillartyp wird durch deutlich größere Gefäße repräsentiert, die sich durch eine höhere Zahl von Endothelzellen und ein weiteres Lumen auszeichnen. Sie zeigen einen meist ovalen oder unregelmäßigen Querschnitt mit Durchmessern von bis zu 1o µ und darüber. Im Cytoplasma fallen eine vermehrte Zahl von Weibel-Körperchen auf und manchmal eine Häufung unterschiedlich gestalteter Vakuolen, die vor allem unter der dem Lumen zugewandten Zelloberfläche liegen und sich bisweilen blasig in die Lichtung hinein vorwölben. Die äußere Zellmembran verläuft nur selten gerade, meist ist sie gefaltet oder gezackt. Der Basalmembrankomplex ist breiter als bei den kleineren Kapillaren und besteht gewöhnlich aus mehreren Lamellen, zwischen denen oft reichlich kollagenähnliche Fibrillen liegen. Die Umhüllung mit Pericyten ist nur schwach ausgebildet.

e) Degenerative Veränderungen an dilatierten Kapillaren

1. Veränderungen der Endothelzellen

In mehreren untersuchten senilen Hämangiomen sind degenerative Veränderungen zu beobachten. Meist beschränken sie sich auf einzelne Strukturen innerhalb des Cytoplasmas einiger Zellen, manchmal sind jedoch auch Zerstörungen der Zelle selbst zu finden. Am ausgeprägtesten ist dies in einem Angiom, in dem sämtliche Endothelzellen aller Gefäße zerstört sind (Abb. 23 - 27); in einem weiteren Angiom liegen Gefäße mit zerstörtem Endothel neben anderen mit unveränderten Zellen (Abb. 16).

Die auftretenden Veränderungen sind sehr vielgestaltig und können sowohl einzeln als auch kombiniert auftreten. Im Einzelnen werden beobachtet:

1. Alterationen des Zellkerns,
2. Schwellung der Mitochondrien mit Schwund der Cristae,
3. Dilatation des endoplasmatischen Retikulums mit Bildung unregelmäßig begrenzter Vakuolen,
4. Bildung von Myelinfiguren, Residualkörpern und Lipidtropfen,
5. verstärkte Vesikulation,
6. Schwellung der Endothelzellen mit ödematöser Aufhellung des Cytoplasmas,
7. Ruptur der dem Lumen zugewandten Zellmembran,
8. Schwund des Cytoplasmas mitsamt der cytoplasmatischen Strukturen.

Zu 1.: Alterationen des Kerns der Endothelzellen werden nicht häufig beobachtet. Da selten mehr als ein Kern pro Gefäßquerschnitt angeschnitten ist, läßt sich auch nicht

entscheiden, ob mehrere Kerne dieses Gefäßabschnittes betroffen sind oder nur ein einzelner.

Drei unterschiedliche Veränderungen der Kernstruktur sind anzutreffen:

a) Ödem des Karyoplasmas. In stark ödematös geschwollenen Zellen zeigt sich manchmal auch eine herdförmige Aufhellung des Kerns (Abb. 2o).

b) vermehrte Lappung des Zellkerns (Abb. 17).

c) Ruptur der Kernmembran. Durch einen Riß in der Membran wird das Karyoplasma herausgepreßt und ergießt sich ins Cytoplasma. Eine deutlich erkennbare Streifung des Chromatins scheint die Flußrichtung anzugeben (Abb. 16).

Zu 2.: Eine leichtere Schwellung der Mitochondrien, die meist mit einem Schwund der Cristae einhergeht, ist schon bei sonst unveränderten Zellen beschrieben worden. Häufiger tritt sie jedoch in Zellen auf, deren Plasma ödematös geschwollen ist. Die Schwellung der Mitochondrien beruht auf einer Ausdehnung der inneren Matrix, die heller als normal erscheint und nur einzelne dunklere Flecken aufweist; der Raum zwischen innerer und äußerer Elementarmembran ist nicht verbreitert (Schwellung vom Matrixtyp).

Zu 3.: Das endoplasmatische Retikulum tritt gewöhnlich kaum in Erscheinung. Gelegentlich aber sind seine Zisternen zu größeren Vakuolen erweitert, die mit Ribosomen besetzt sein können, in der Regel aber glatt sind. Die meisten Vakuolen werden in der Nähe der dem Lumen zugewandten Zellmembran gesehen.

Zu 4.: Myelinfiguren und Residualkörper (Restkörper; Abb. 17, 18) sind nur wenige Male angetroffen worden. Erstere bestehen aus stark osmiophilen, konzentrisch ge-

schichteten Lamellen, letztere stellen sich als membranumhüllte Gebilde mit ebenfalls stark osmiophilem Inhalt dar. Etwas häufiger finden sich Lipidtropfen, vor allem in mehr oder weniger zerstörten Endothelzellen (Abb. 25, 26).

Zu 5.: Eine starke Membranvesikulation ist fast allen unzerstörten Endothelien dilatierter Kapillaren eigen. In manchen Endothelzellen, jedoch fast nie in ödematös geschwollenen, nimmt die Vesikelbildung so stark zu, daß das gesamte Cytoplasma von kleinen Bläschen erfüllt ist (Abb. 8, 9, 18). Der mittlere Durchmesser der Vesikel liegt bei etwa 6o mμ.

Zu 6.: Eine lokale Aufhellung und Schwellung des Cytoplasmas unmittelbar unter der inneren Zellmembran wurde schon bei sonst unveränderten Gefäßen beschrieben; dabei wird die Membran blasenförmig ins Lumen hinein vorgewölbt (sog. "blebs"; Abb. 7, 16). In anderen Endothelzellen findet sich nicht selten eine totale Schwellung mit Aufhellung des gesamten Cytoplasmas und Verminderung der strukturierten Plasmabestandteile (Abb. 19, 2o). Meist sind die enthaltenen Mitochondrien mit von der Schwellung betroffen. Die Zellmembran ist weit ins Lumen hinein vorgewölbt; cytoplasmatische Fortsätze werden nicht beobachtet.

Nicht immer sind alle Zellen eines Gefäßes vom Ödem betroffen. Einzelne geschwollene Endothelzellen können zwischen anderen mit nicht ödematösem, dichterem Cytoplasma liegen (Abb. 19, 2o).

Zu 7.: Sowohl in Zellen mit als auch ohne ödematöse Schwellung sieht man gelegentlich Rupturen der das Lumen begrenzenden Cytoplasmamembran. Manchmal hat es den Anschein, als reiße die Membran ein und klappe nach außen um; in

anderen Zellen fehlt die Membran über kurze Strecken völlig. In beiden Fällen steht der Zellinhalt in direktem Kontakt mit dem Blutplasma (Abb. 21, 22).

Zu 8.: Die stärkste Form der Zerstörung betrifft immer alle Endothelzellen eines Gefäßes gleichzeitig, in einem Falle waren sogar alle Gefäße eines Angioms betroffen (Abb. 23 - 27).

Zwischen Basalmembran und Lumen findet sich nur noch eine wechselnd breite, zum Lumen hin unscharf abgegrenzte Zone feinfädigen oder körnigen Materials, in der kaum mehr einzelne Strukturen wahrzunehmen sind. Fast unverändert erhalten sind lediglich die Kerne der Zellen (Abb. 24, 26), die jedoch häufig eine unregelmäßige Verklumpung des Karyoplasmas zeigen, und die Haftstrukturen der interendothelialen Verbindungszonen (Abb. 26). Regelmäßig finden sich membranlose Bezirke verdichteten Materials von körniger bis homogener Beschaffenheit (Abb. 24, 25) und gelegentlich Lipidtropfen (Abb. 25, 26). In manchen dieser zerstörten Zellen sind schemenhaft Reste intracytoplasmatischer Strukturen erkennbar, wie Mitochondrien und Filamente (Abb. 25, 26).

Ist die Destruktion so weit fortgeschritten, daß keinerlei endotheliale Strukturen mehr vorhanden sind, so gleichen die Gefäße leeren Schläuchen, deren Wände lediglich durch die Basalmembran gebildet werden (Abb. 27).

2. Veränderungen der perikapillären Umhüllung und des Interstitiums

Pericyten und interstitielle Zellen, vorwiegend also Fibrocyten, sind in den meisten Fällen, in denen degenerative Veränderungen des Endothels beobachtet werden, weitgehend unauffällig. Erst bei der stärksten Form der Endo-

theldestruktion, wie sie vorstehend unter 8. beschrieben wurde, sind gleichartige Veränderungen auch in den umgebenden Zellen anzutreffen (Abb. 26, 27). Die Zellmembran der Fibrocyten ist nicht dargestellt, ihr Cytoplasma ist bis auf eine feine Körnung strukturlos, und die Kerne zeigen ein unterschiedlich dichtes Karyoplasma (Abb. 23). Innerhalb des bindegewebigen Fasernetzes zeigt sich möglicherweise ein vermehrtes Auftreten elastotischer Substanzen, doch ist dies nicht so ausgeprägt, das eine quantitative Aussage hier möglich wäre. Die Basalmembranen destruierter Gefäße zeigen keine Veränderungen gegenüber denjenigen nur dilatierter Gefäße, wenn man von einer vielleicht geringgradig gesteigerten Fragmentation absieht.

H. DISKUSSION

Aus den geschilderten eigenen Untersuchungsergebnissen sowie früheren klinischen, histologischen und submikroskopischen Beobachtungen bei senilen Hämangiomen bilden sich drei Themenkreise heraus, die im Folgenden getrennt besprochen werden sollen: Genese, Dilatation und Degeneration.

1. Genese

Die Behauptung, das senile Hämangiom entstehe durch eine primäre Neubildung subpapillärer Kapillaren, ist in der Vergangenheit mehrfach erhoben und wieder verworfen worden. SCHNYDER und KELLER (1954) sahen lichtmikroskopisch Kapillarsprossen in den Randbezirken eruptiver seniler Hämangiome. Dem Untersucher stellt sich also folgende Frage:

Ergeben sich aufgrund der elektronenmikroskopischen Befunde bei peripheren Kapillaren des eruptiven senilen Hämangioms Hinweise auf Kapillarsprossung bzw. auf neugebildete, noch unreife Kapillaren?

Die Sprossung neuer Kapillaren beginnt mit der mitotischen Teilung des Endothels praeexistenter Gefäße, die schließlich Knospen ausbilden, die die Basalmembran durchbrechen und in den interstitiellen Raum hineinwachsen. Innerhalb der zunächst soliden Zellstränge entstehen interzellulär kleine Hohlräume, die nach und nach zu einem durchgehenden Lumen zusammenfließen, das Verbindung mit dem Ausgangsgefäß gewinnt (CLIFF 1963).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen regenerierender bzw. proliferierender Gefäße stammen von SCHOEFL (1963), CLIFF (1963), FUCHS (1965), FUCHS et al. (1967), CROCKER et al. (197o) und McKINNEY und PANNER (1972) über das Verhalten von Kapillaren in Granulationsgeweben verschiedener Entstehungsweisen sowie von WARREN (1966, 197o), WARREN et al.

(1972) und CAVALLO (1973) bei tumorinduzierten Gefäßproliferationen.

Nach den Ergebnissen der genannten Autoren unterscheidet sich das Endothel junger Kapillaren in mancher Hinsicht von dem älterer Gefäße. Es ist von wechselnder Höhe, im Allgemeinen aber dicker als in reifen Kapillaren und begrenzt das Lumen unregelmäßig. Das endoplasmatische Retikulum ist deutlich vermehrt und mit Ribosomen besetzt; zudem werden häufig freie Ribosomen im Cytoplasma angetroffen. Auch die Mitochondrien sind vermehrt und teilweise vergrößert, mal langgestreckt mit dichtem Inhalt, mal eher rund mit heller Matrix. Ein großer Teil des Zellplasmas wird von mächtig entwickelten Filamentbündeln eingenommen, während Mikropinocytose-Bläschen nur in geringer Zahl entlang der Membranen vorhanden sind oder über weite Strecken auch völlig fehlen.[1] Die interendothelialen Zellverbindungen zeigen eine große Variationsbreite; manche sind kurz und gerade, andere kompliziert verzahnt; viele zeigen eine oder mehrere Haftstrukturen, einige nur lose aneinandergelegte Membranen; auch werden intra- oder interendotheliale Lücken beobachtet. Die Basalmembran ist in ganz jungen Gefäßen nur sehr undeutlich und lückenhaft ausgebildet, sie entwickelt sich erst mit dem weiteren Wachstum zu einer kontinuierlichen dünnen Umgrenzung.[2] Perikapilläre Zellen sind zunächst durch einen Spalt von der Kapillare getrennt. Dieser Spalt wird im Laufe der Entwicklung allmählich schmaler bis die perikapilläre Zelle in die Basalmembran der Kapillare mit einbezogen ist.

---

1 und 2: Zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen McKINNEY und PANNER (1972); sie fanden in regenerierenden Kapillaren des M. cremaster sowohl reichlich Mikropinocytose-Vesikel, die jedoch kleiner als in reifen Gefäßen waren, als auch - nach Ruthenium-Rot-Kontrastierung - eine schon um jüngste Sproßspitzen ausgebildete Basalmembran.

Die von uns gefundenen Kapillaren aus der Peripherie des eruptiven senilen Hämangioms zeigen keine dieser Eigentümlichkeiten junger Gefäße. Das relativ hohe Endothel, das auch FUCHS (1967) beim kapillären Hämangiom des Menschen beschrieb und mit dem sprossender Kapillaren verglich, ist durchaus als Charakteristikum normaler Kapillaren der Haut anzusehen (HIBBS et al. 1958). Die an sekretorisch aktive Zellen erinnernde Vermehrung des Ergastoplasmas und der Mitochondrien neugebildeter Gefäße fehlen in den untersuchten Kapillaren ebenso wie die Zunahme freier Ribosomen, die nach PALADE (1958) Kennzeichen relativ undifferenzierter Zellen ist. Dagegen ist die Zahl mikropinocytotischer Vesikel - nach PALADE (1953, 1961), MOORE und RUSKA (1957) u. a. charakteristisch für reife Endothelien - nicht vermindert. Die Basalmembran ist stets lückenlos und die perikapilläre Zellschicht oft sehr kräftig ausgebildet. Die von vielen Autoren beschriebenen, proximal von der Sproßspitze gelegenen Mitosen, die regelmäßig auftretenden, die Basalmembran durchstoßenden Extrusionen der Endothelzellen sowie die als Zeichen erhöhter Fragilität junger Kapillaren (CLARK und CLARK 1935) gedeuteten, frei im Interstitium liegenden Erythrocyten und Fibrinfetzen (SCHOEFL) sind in unserem Material in keinem Fall zu beobachten.

Aufgrund dieses Vergleiches muß also die eingangs gestellte Frage, soweit sie das hier untersuchte Material betrifft, verneint werden. Vielmehr zeigen sich deutliche Übereinstimmungen mit den von HAMMERSEN (1970), SEIFERT (1970) und SEIFERT und KLINGMÜLLER (1972) im subpapillären Corium normaler menschlicher Haut beschriebenen ausgereiften Kapillaren. SEIFERT konnte, nachdem KLINGMÜLLER (1958) unterschiedliche Aktivitäten der alkalischen Phosphatase im arteriellen und im venösen Kapillarschenkel beschrieben hatte, mit Hilfe des histochemischen Nachweises der alkalischen Phosphatase elektronenmikroskopisch zwei Kapillartypen unterscheiden: erstens kleine runde Gefäße mit zwei bis drei Endothelzellen, engem Lumen und ausgeprägtem

Pericytenbesatz, die den arteriellen Kapillarschenkel darstellen, und zweitens größere Gefäße mit mehr Endothelzellen, unregelmäßigerem Querschnitt und dürftiger perikapillärer Umhüllung, die dem venösen Schenkel entsprechen.

Es läßt sich also feststellen: Die von uns in den Randbezirken des eruptiven senilen Hämangioms gefundenen Gefäße entsprechen den reifen Kapillaren normaler menschlicher Haut und zeigen keine Kapillarsprossungen.

Verfehlt wäre es allerdings, daraus nun Rückschlüsse auf die Entstehung des senilen Hämangioms ziehen zu wollen und die Bildung neuer Kapillaren im initialen Stadium generell zu leugnen. Drei Gründe sprechen für die gebotene Zurückhaltung:

1. Viele Untersucher experimentell provozierter Kapillarsprossen wählten bewußt flache Gewebe, in denen das Gefäßwachstum vorwiegend in einer Ebene abläuft, wie z. B. im M. cremaster (SCHOEFL; McKINNEY und PANNER), in der Cornea (SCHOEFL) und in der Sandison-Ohrkapsel des Kaninchenohres (CLIFF). Dadurch wird es möglich, die genaue Lage der Gefäße lichtmikroskopisch zu klären und danach gezielt Proben für die elektronenmikroskopische Untersuchung zu entnehmen. Es ist nahezu unmöglich, Kapillarsprossen in Ultradünnschnitten zu identifizieren, ohne sie vorher bei geringer Vergrößerung selektiert und lokalisiert zu haben (SCHOEFL).

2. Die Wachstumsphase dauert nach SCHNYDER und KELLER etwa zwei Jahre. In dieser Zeit könnte der Tumor bei ständigem intensivem Wachstum der Kapillaren ein Vielfaches seiner tatsächlichen Größe erreichen. Kapillarsprossung einmal vorausgesetzt, bedeutet dies entweder, daß sich ständig einige wenige Sprossen bilden, oder aber, daß die Gefäßneubildung in Schüben mit dazwischenliegenden Zeiten relativer Inaktivität verläuft. Im letzteren Falle wäre die Entdeckung neugebildeter Gefäße vom Zustand des Angioms

während der Exzision abhängig, und es wäre durchaus möglich, daß unser Material dem inaktiven Intervall entstammt.

3. Da in beiden unter 2. genannten Möglichkeiten das Wachstum des Angioms sehr langsam vor sich geht, ist es fraglich, ob die neugebildeten Kapillaren in ihrem submikroskopischen Bild überhaupt den oben charakterisierten rasch wachsenden Kapillaren des Granulations- bzw. Tumorgewebes entsprechen und nicht eher Zeichen ausgereifter Gefäße aufweisen.

Die Frage, ob es sich bei der Entwicklung des senilen Hämangioms um eine echte Neovaskularisation mit Kapillarsprossung oder lediglich um eine Dilatation der ortsständigen Gefäße handelt, kann also durch unsere elektronenoptischen Untersuchungen nicht eindeutig geklärt werden. Der Nachweis neugebildeter Kapillaren bleibt vorwiegend der Histologie überlassen. Es wäre jedoch denkbar, in einer kombinierten licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchung zunächst Angiome mit gesicherten Gefäßsprossen zu ermitteln und diese dann gezielt zur elektronenmikroskopischen Bearbeitung einzubetten.

SALOMON et al. (1973) fassen die Entstehung des senilen Angioms als Reaktion auf primäre Veränderungen innerhalb der Epidermis auf. Geschädigte epidermale Zellen sollen Mediatoren in die Cutis senden, die auf die subepidermalen Kapillaren einwirken und ihre "Hyperplasie" hervorrufen (s.S. 16).

Einen ganz ähnlichen Vorgang beschreibt RICKEN in einem Arbeitsmodell über die Ätiogenese der Psoriasis. Auch hier sollen primären Schädigungen der Epidermis sekundäre Alterationen des Coriums folgen. Ausgehend von der Beobachtung, daß mit der Steigerung der Epidermopoese Veränderungen der Papillenkapillaren einhergehen, postuliert RICKEN einen die Gefäße kontrollierenden Faktor, dessen Konzentration mit der

Erhöhung des Energiebedarfs der Basalzellen ansteigt. Das hat eine Proliferation und Erweiterung der Papillenkapillaren zur Folge, die schließlich zur Deckung des erhöhten Energiebedarfs führt.

Bei näherer Betrachtung zeigen beide Theorien jedoch zwei wesentliche Unterschiede. Erstens fehlen bei SALOMON et al. sämtliche Hinweise auf die Art der angenommenen epidermalen Schädigung; die bloße Analogie zu Befunden an unveränderter Haut des Diabetikers mit atrophischer Epidermis genügt nicht, auch in der Epidermis gesunder Individuen eine Ernährungsstörung bzw. Hypoxie zu fordern, die die Bildung der senilen Hämangiome verursacht. Diese Erklärung wäre allenfalls möglich, wenn die senilen Hämangiome tatsächlich nur bei alten Menschen angetroffen würden; dies ist jedoch nicht der Fall.

Zum zweiten wirkt der im Falle der Psoriasis angenommene gefäßkontrollierende Faktor in erster Linie auf die der Epidermis am nächsten gelegenen Paillenkapillaren, die Entwicklung des senilen Hämangioms ist jedoch auf die kleinen Gefäße des Stratum subpapillare beschränkt. Es ist nicht unmittelbar einsichtig, weshalb eine von der Epidermis produzierte gefäßwirksame Substanz den Papillarkörper unverändert passieren und seine Wirkung erst und ausschließlich in den Gefäßen des subpapillären Plexus entfalten sollte.

Aufgrund dieser Überlegungen neigen wir eher dazu, den Vorstellungen von SCHNYDER und KELLER (1954) zu folgen, die die senilen Hämangiome zu den Naevi tardi zählen. Demnach scheint das kapilläre Gefäßnetz des Stratum subpapillare an umschriebener Stelle eine potentielle Wachstumstätigkeit zu besitzen, die auf formative Reize noch unbekannter Art manifest wird. Dabei ist es natürlich durchaus möglich, daß diese auslösenden Reize der Epidermis entstammen; ihre Natur muß jedoch weiterhin als ungeklärt gelten.

2. Dilatation

Die dilatierten Kapillarlumina der senilen Hämangiome besitzen eine relativ zellarme endotheliale Einkleidung. Zwar ist die Zahl der Endothelzellen in großen Gefäßquerschnitten gegenüber normalen Hautkapillaren deutlich vermehrt, so daß eine Interkalation von Endothelzellen anzunehmen ist, doch steht diese meist in keinem Verhältnis zur Zunahme des Gefäßumfanges. Dem entspricht nun andererseits eine extreme Abflachung des Endothels. Ob gleichzeitig eine Vergrößerung der Zellen mit Zunahme des Cytoplasmas vorliegt, läßt sich anhand einzelner Schnitte nicht beurteilen.

Es liegt nahe, die auch von STEHBENS und LUDATSCHER (1968) beobachteten Fenestrationen als Endzustand der Endothelabflachung infolge der Dilatation anzusehen. Wie aber läßt sich dann ihr Auftreten in Kapillaren mit geringgradiger Ektasie sowie in mikrovilliartigen Fortsätzen nichtfenestrierter Endothelzellen erklären, während sie andererseits in stark erweiterten Gefäßen oftmals fehlen?

Fenestrationen wurden mehrfach auch an normalen Kapillaren der Haut beobachtet (TADA 1961; PARAKKAL 1966). Wie jüngere Untersuchungen zeigen, sind sie ein häufiges Strukturmerkmal bestimmter Kapillarabschnitte der Haut (HAMMERSEN 197o; SEIFERT 197o; TAKADA und HATTORI 1972). Sie finden sich regelmäßig am Scheitelpunkt der Kapillarschlingen in den Papillenspitzen und werden im weiteren Verlauf des venösen Schenkels bis zum oberen Corium immer seltener.

Außerdem treten gefensterte Endothelien physiologischerweise in einer Reihe weiterer Organe auf, so etwa in der Niere (FARQUHAR et al. 1961; RHODIN 1962), im Interstitium (STEHBENS 1965; BENNET et al. 1959) und in einigen endokrinen Drüsen (ZELANDER 1959; ELFVIN 1965). Weiter finden sie sich in pathologischen Gefäßen des Hämangiopericytoms (RAMSEY 1966; BATTIFORA 1973), jedoch nicht im Hämangioendotheliom

(FASSKE et al. 1963; RAMSEY 1966), cerebellaren Hämangioblastom (CANCILLA und ZIMMERMANN 1965) und kapillären Hämangiom (FUCHS 1967; MASUDA 1971).

RICKEN (1975) beschreibt vermehrte Fenestrationen sowie echte endotheliale Diskontinuitäten bei Psoriasis vulgaris und deutet sie als typische morphologische Korrelate einer entzündlichen Gefäßreaktion. Diese Annahme kann jedoch auf das senile Hämangiom nicht übertragen werden, da es sich bei dieser Affektion nicht um eine entzündliche handelt und auch weitere Entzündungszeichen nicht gefunden werden. Bemerkenswert ist auch, daß niemals echte Lücken des Endothels, d.h. intra- oder interendotheliale Diskontinuitäten gefunden werden.

Die Funktion der Fenestrierung ist bis heute nicht völlig geklärt, doch läßt ihr Vorkommen in Kapillaren mit sehr flachem Endothel und in Bereichen mit intensivem Stoffaustausch (ROHEN 1968) sowie in entzündlichen Kapillaren vermuten, daß es sich bei ihnen um Orte gesteigerter Permeabilität handelt. In diesem Zusammenhang sind Ergebnisse interessant, die CLEMENTI und PALADE (1969) mit Meerrettich-Peroxidase (Molekülgröße ca. 5o Å) und Ferritin (Molekülgröße ca 11o Å) bei Mäusen erzielten. Eine Minute nach venöser Injektion dieser Stoffe hatte sich das Peroxidase-Reaktionsprodukt jenseits der Fenestrationen der intestinalen Kapillaren niedergeschlagen, während die größeren Ferritin-Moleküle erst später und hinter wenigeren Fenestrationen gefunden wurden. Dies könnte für das Modell von LANDIS und PAPPENHEIMER sprechen, nach dem die Passage wasserlöslicher Moleküle durch die Kapillarwand durch ein "small pore system" (Porenweite ca. 9o Å) und ein zahlenmäßig geringeres "large pore system" (ca. 5oo Å) geregelt wird. Ein morphologisches Äquivalent zu diesem Porenmodell fand möglicherweise MAUL (1971), der die Feinstruktur der Fenestrationen mit Hilfe der Gefrierätztechnik an Nierenkapillaren untersuchte. Demnach ent-

sprächen die Poren den zentralen Verdichtungen der Fenstermembranen und bestünden aus zwei konzentrischen Ringen, die durch bis zu acht radiäre Fasern mit der Membran verbunden sind.

Bezogen auf die fenestrierten Gefäße des senilen Hämangioms können diese Betrachtungen jedoch zu keinem Ergebnis führen, da in diesem Tumor kein Anlaß zu einer Steigerung der Permeabilität vorliegt. Auch die oben angedeutete Dehnung des Endothels kann nicht als Verursacher der Fenestrierung angeschuldigt werden; neben den eingangs erwähnten Gründen ist es vor allem auch ihr Fehlen in den stark erweiterten Gefäßen des kapillären Hämangioms, das diese These unglaubwürdig erscheinen läßt. Wenigstens teilweise lassen sich die Fenestrationen vielleicht dadurch erklären, daß mit dem Verstreichen des Papillarkörpers im Laufe des Tumorwachstums die schon physiologischerweise fenestrierten Papillenkapillaren in das Angiom mit einbezogen werden. Damit würden also schon fenestrierte Gefäße der Dilatation unterworfen; Dilatation und Fenestration stünden in keinem kausalen Zusammenhang. Bei allen diesen Überlegungen darf man jedoch nicht die teilweise ungewöhnliche Lokalisation einiger Fenestrationen in Mikrovilli, überlappenden Zellausläufern und in randständigen Vakuolen außer Acht lassen. Eine endgültige Antwort auf die Frage, welche Vorgänge nun letzten Endes zur Fenestrierung der pathologisch erweiterten Gefäße führen, kann daher vorerst nicht gegeben werden.

Um die Gefäße des senilen Hämangioms ist nach unseren Untersuchungen eine teilweise erhebliche Verbreiterung sowohl der einfachen Basalmembranen (bis 400 mμ) als auch der lamellären Basalmembrankomplexe (bis 4 μ) zu erkennen. Diese Tendenz kommt in den Ergebnissen von STEHBENS und LUDATSCHER noch deutlicher zum Ausdruck (600 mμ bzw. 5 μ). Eine ähnlich starke Entwicklung der Basalmembranen zeigen die Gefäße des kapillären Hämangioms (FUCHS 1967; MASUDA 1971).

Die Basalmembranen der normalen Hautkapillaren weisen ein sehr unterschiedliches Verhalten auf. Meist beträgt ihre Dicke ca. 2o bis 3o mμ (WHITE und CLAWSON 1967). FRIEDERICI et al. (1966) beschrieben einen mehr als 1 μ breiten, aus zahlreichen zwiebelschalenförmig angeordneten Lamellen bestehenden Basalmembrankomplex. Nach HAMMERSEN (197o) ist ein solches an "Bisquitrollen" erinnerndes Bild am deutlichsten an den Gefäßen der Papillen ausgeprägt, während die Basalmembranen des tieferen Coriums ihre Vielschichtigkeit mehr und mehr verlieren. Die von SEIFERT (197o) untersuchten normalen Hautkapillaren waren von einem etwa 1 bis 2 μ breiten Basalmembrankomplex umgeben. Verglichen mit diesen Werten zeigen die angiomatösen Gefäße mindestens eine Verdopplung der Basalmembranbreite.

Besonders bekannt ist eine Verbreiterung der Basalmembran bei der diabetischen Mikroangiopathie, wo sie außer in der Niere, der Retina und der Muskulatur auch in der Haut beschrieben wurde (AEGENAS und MOE 1961; BANSON und LACY 1964; FRIEDERICI et al. 1966). Sie wurde ferner bei einer Reihe anderer, sehr verschiedenartiger Veränderungen gefunden, u.a. in der Lunge bei Oxygenvergiftung (CEDERGREN et al. 1959), in der Niere beim Myxoedem (DI SCALA et al. 1967) und im Muskel bei Polymyositis (GONZALES-ANGULO et al. 1968).

Daneben wird diskutiert, ob eine geringgradige Verbreiterung auch Folge des physiologischen Alterungsprozesses sein kann. BLOOM et al. (1959) und ASHWORTH et al. (196o) fanden eine Verbreiterung der Basalmembranen normaler Nierenkapillaren mit zunehmendem Alter, während OSAWA et al. (1966) dies nicht beobachten konnten. Auch SIPERSTEIN et al. (1966; 1968) fanden keine solche Beziehung in den Kapillaren der Skeletmuskulatur; dagegen beschrieb LEUENBERGER (1973) eine signifikante Basalmembranverdickung in der Retina bei fortschreitender Alterung. Da jedoch die bisherigen elektronenmikroskopischen Untersuchungen an normalen Blutgefäßen der

Haut keinerlei Hinweise auf altersabhängige Veränderungen erbrachten, kann dieser Aspekt bei der weiteren Diskussion vernachlässigt werden.

Die Basalmembran ist als Produkt der Endothelzellen anzusehen (PIERCE 1964). Die Vorgänge, die zu ihrer Verbreiterung und der Zunahme ihrer Vielschichtigkeit führen, sind weitgehend unklar. Allgemein wird angenommen, daß entweder eine vermehrte Produktion oder aber eine Störung des Abbaus vorliegt. Daneben sind mehrere abweichende bzw. weiterführende Theorien bekannt geworden, die z.T. kurz umrissen und auf etwaige Übereinstimmungen mit den eigenen Befunden untersucht werden sollen. Die grundsätzlichen Überlegungen, die diesen Theorien zugrunde liegen, können hier nicht diskutiert werden.

a) Die normalerweise nur eine Basalmembran produzierende Endothelzelle könnte durch bestimmte, bisher unbekannte Mechanismen aktiviert und zur Bildung weiterer Schichten angeregt werden (VRACKO und BENDITT 197o).

Zu dieser These passt das Bild einiger stark vesikulierender Endothelzellen, in denen der Inhalt der Vesikel annähernd die gleiche Elektronendichte aufweist wie die umgebende Basalmembran; die äußere Zellmembran ist nicht dargestellt, so daß das Cytoplasma direkt an die Basalmembran zu grenzen und der Inhalt der Vesikel mit dem Membranmaterial zu verschmelzen scheint. Eine große Aussagekraft kann dieser Beobachtung jedoch nicht zukommen, insbesondere, da nur sehr wenige Endothelzellen dieses Phänomen zeigen. Aus dem gleichen Grunde ist auch die Möglichkeit eines Artefaktes nicht auszuschließen.

b) Jede Endothelzelle könnte im Laufe ihres Lebens nur einmal die Fähigkeit haben, die ihrer Lokalisation gemäße "normale" Basalmembran zu bilden. Stirbt ein Endothelzelle und wird sie durch eine andere ersetzt, so bildet diese eine zweite Basalmembran, die sich innerhalb der ersten

ablagert, usw. Der häufig zwischen den Lamellen gefundene Zelldetritus könnte aus Resten nekrotischer Endothelzellen bestehen (VRACKO und BENDITT 197o).

Für diese These glauben die Autoren experimentelle Beweise zu haben, da nach Exzision und Reimplantation eines Skeletmuskelstückes die neugebildeten Kapillarsprossen die noch bestehenden Basalmembranrohre als "Gerüste" benutzten, innerhalb derer sie eine neue Basalmembran bildeten.

Die Gefäße seniler Hämangiome zeigen zwar in vielen Fällen Degenerationserscheinungen und Endothelzellnekrosen, doch sind Zeichen einer Erneuerung dieser Zellen weder zu sehen noch zu erwarten (s.u.). Auch geht die Verbreiterung der Basalmembranen der Degeneration ganz offensichtlich voraus, da sie ja auch in Angiomen besteht, die keine Endothelveränderungen zeigen. Auf das senile Angiom kann diese Theorie also nicht angewandt werden.

c) Aufgrund der annähernd gleichen chemischen Zusammensetzung des Kollagens und der Basalmembranmatrix, die sich fast nur durch den Kohlenhydratanteil des Glykoproteids unterscheiden, könnte die Ursache der Basalmembranverbreiterung in einer Störung des Kollagenmetabolismus zu suchen sein (LEUENBERGER 1973).

Hierzu sei noch einmal die Beobachtung von SCHNYDER und KELLER hervorgehoben, die eine Hyalinisierung der kollagenen Fasern in älteren senilen Hämangiomen, wahrscheinlich durch den Druck der dilatierten Gefäße hervorgerufen, beschrieben. Eine gleiche Alteration der Basalmembranmatrix wäre also durchaus denkbar. Vielleicht ist hierin wirklich ein Grund für die gefundene Basalmembranverbreiterung zu suchen.

Bei all diesen Überlegungen ist zu bedenken, daß die Verbreiterungen der Basalmembranen nicht bei allen Gefäßen eines Angioms in gleichem Maße auftritt und auch innerhalb eines Gefäßquerschnittes stark schwanken kann. Besonders

fällt auf, daß innerhalb der schmalen bindegewebigen Septen, die durch die Dilatation benachbarter Gefäße entstehen, die Basalmembranen dieser Gefäße oft sehr dünn sind, während sie an den Rändern der Septen in breite, lamellierte Komplexe übergehen.

3. Degeneration

Ein zunächst unerwarteter und sehr auffälliger Befund bei einigen senilen Hämangiomen ist das Auftreten degenerativer Veränderungen der Gefäßendothelien, die von mehr oder weniger ausgeprägten Zellödemen bis zur vollständigen Zerstörung der Gefäßwandzellen sowie der umgebenden Bindegewebszellen reichen. Diese Veränderungen lenken den Verdacht auf hypoxische oder ischämische Vorgänge, deren pathologisch-anatomisches Substrat in der Frühphase ja gerade die Hyperhydratation der geschädigten Zelle mit Rarefizierung des Cytoplasmas, Schwellung der Mitochondrien und Vakuolisierung des endoplasmatischen Retikulums ist (MÖLBERT 1968).

POCHE (1965) und HAUSAMEN und POCHE (1965) beobachteten nach anoxischer Perfusion des isolierten Rattenherzens sowie nach wiederholten Unterdruckversuchen unterschiedlich starke Endothelschwellungen der Herzmuskelkapillaren, die bis zur völligen Verlegung des Kapillarlumens führen konnte.

Als Ursache für den Wassereinstrom in die Zelle wird ein Versagen der "Natriumpumpe" angenommen, hervorgerufen einmal durch den Zusammenbruch der Energieproduktion der Zelle und damit des aktiven Transports in den Cytomembranen, zum anderen durch direkte Membranschädigung mit Steigerung der Membranpermeabilität.

Prinzipiell die gleichen Veränderungen werden durch bakterielle und andere toxische Substanzen hervorgerufen. FUCHS (1963) fand beim para-Phenylendiamin-Ödem des Kaninchens in den Papillenkapillaren der Zunge das Cytoplasma der Endothelzellen teils sektorenförmig, teils insgesamt aufgehellt und geschwollen; die Zahl der Mikropinocytose-Vesikel war vermindert, das endoplasmatische Retikulum erweitert. Weitergehende Beobachtungen machten FRIEDERICI und PIRANI (1964) beim experimentellen nephrotischen Ödem der Ratte. Sie fanden als erste Reaktion in den Endothelzellen der Hautkapillaren eine erhebliche Steigerung der Mikropinocytose-Aktivität, so daß nicht nur die Membranen der sonst unauffälligen Zellen mit Vesikeln besetzt waren, sondern das gesamte Cytoplasma mit ihnen ausgefüllt war. Im weiteren Verlauf nahm die Zahl der Vesikel wieder ab, statt dessen bildeten sich glatte oder mit Ribosomen besetzte, unregelmäßig geformte Vakuolen, die wahrscheinlich durch Dilatation des endoplasmatischen Retikulums entstanden sind. Die Cristae der Mitochondrien erschienen verwaschen, gelegentlich war auch der perinukleäre Raum stark erweitert. Zuletzt kam es zur ödematösen Schwellung der Endothelzellen, die bis zum Verschluß der Kapillarlichtung führen konnte, und zur Rarefizierung des Cytoplasmas. Mikropinocytose-Vesikel fanden sich nur noch an den Membranen, insgesamt war ihre Zahl gegenüber normalen Verhältnissen vermindert. Das Ödem erfaßte entweder die ganze Zelle oder nur Teile, oft lagen auch geschwollene Zellen neben normalen bzw. solchen mit gesteigerter Mikropinocytose-Aktivität.

Auffallend sind vor allem das Verhalten der Mikropinocytose-Vesikel und die ungleichmäßige Schwellung der Endothelzellen; diese Befunde stimmen mit den unsrigen vollständig überein, so daß sich hier die Aufeinanderfolge der degenerativen Veränderungen in gleicher Weise vermuten läßt.

FUCHS (1963) konnte die lumennahe Zellmembran geschwollener Endothelzellen nicht immer kontinuierlich verfolgen, gelegentlich war sie unterbrochen, wodurch der Zellinhalt in das Kapillarlumen übertreten konnte. Diese Beobachtung leitet über zu gleichartigen Befunden bei einigen senilen Hämangiomen, die in extremen Fällen eine vollständige Zerstörung des Endothels und der perivaskulären Zellen zeigen, in denen sich lediglich schemenhaft manchmal einige Zellorganellen erkennen lassen. Bemerkenswert ist die gute Darstellung der Zellkerne und der interendothelialen Haftstrukturen, die offenbar den hier angreifenden destruierenden Mechanismen am längsten standhalten. Gelegentliche Lipidtropfen und seltene myelinartige Strukturen sind als typische Degenerationsprodukte anzusehen (MÖLBERT 1968), ebenso wahrscheinlich die regelmäßig auftretenden, membranlosen osmiophilen Strukturen.

Wo aber sind die Ursachen der angenommenen Hypoxie bzw. Anoxie zu suchen?

Bei der Betrachtung der die Hämangiome überdeckenden Epidermis sieht man häufig eine Proliferation des Randepithels in Form schmaler Epithelzapfen, die unterhalb des angiomatösen Gewebes in die Cutis hineinragen. Nach GRIMMER (197o) und SALOMON et al. (1973) können sie an der Basis des Hämangioms eine geschlossene Leiste bilden, die den Zusammenhang mit dem Kreislauf unterbricht und zur Abstoßung des pathologischen Gewebes führt ("transepidermale Elimination").

Solche Epithelzapfen finden sich in unserem Untersuchungsgut auch gelegentlich bei älteren Hämangiomen mit unverändertem Endothel, stets aber bei Hämangiomen mit ausgeprägten degenerativen Veränderungen. Die für eine sorgfältige Fixation und Einbettung nötige Zerteilung des Materials macht es leider unmöglich festzustellen, wie weit die Epithelproliferation im Einzelfalle fortgeschritten ist; doch auch eine

noch unvollständige Abtrennung des angiomatösen Gewebes von der Cutis läßt eine Einschränkung der Blutströmung erwarten, von der zuerst vielleicht nur einzelne Gefäßbezirke betroffen werden. Erinnert man sich daran, daß das senile Hämangiom in seinen frühen Stadien einen läppchenförmigen Aufbau zeigt und jedes Läppchen mit einem arteriellen Gefäß in tieferen Hautabschnitten in Verbindung steht, so mag in der Einengung einzelner zuführender (bzw. abführender) Gefäße eine Erklärung für das in einem Falle beobachtete Nebeneinander unveränderter und destruierter Gefäße gefunden sein.

Das zunächst aufgrund der Ischämie bestehende Zellödem geht bei längerer Dauer der Schädigung in irreversible Veränderungen über, die schließlich zur Nekrose der Zellen führen. Da damit gleichzeitig eine Stagnation und Gerinnung der Blutsäule verbunden ist, läßt sich auch erklären, warum sich bei der frühzeitig auftretenden Zerstörung der lumennahen Zellmembran nicht der Zellinhalt mit dem Gefäßinhalt vermischt, sondern weiterhin an der Stelle des ursprünlichen Endothels lokalisiert bleibt. Daß fast alle Gefäßanschnitte blutleer erscheinen, ist als Folge des chirurgischen Eingriffs bei der Exzision und der Fixationsbehandlung anzusehen, wobei das Blut wohl größtenteils aus den Hämangiomen herausgespült wurde.

Zum Abschluß sei noch einmal hervorgehoben, daß der Vorgang der transepidermalen Elimination als Ursache der gefundenen Gewebsdestruktionen im Rahmen dieser Arbeit nicht in letzter Konsequenz bewiesen werden konnte; dennoch halte ich diesen Ablauf durchaus für möglich. Dafür spricht neben den obigen Überlegungen die Übereinstimmung mit den entsprechenden histologischen Befunden (GRIMMER 197o; SALOMON et al. 1973).

Die von mehreren Autoren (SCHNYDER und KELLER 1954; GRIMMER) beschriebene zweite Form der spontanen Abheilung

seniler Hämangiome durch Hyalinisierung des Bindegewebes mit allmählicher Kompression der Bluträume konnte in unserem Untersuchungsgut mit elektronenmikroskopischen Methoden nicht beobachtet werden.

I. ZUSAMMENFASSUNG

Veranlaßt durch die auch heute noch umstrittene Ätiologie und Pathogenese des senilen Hämangioms wird die bisher weitgehend unbekannte Ultrastruktur dieses häufigen Gefäßtumors untersucht. Dem geht eine Zusammenstellung der historischen Entwicklung des Begriffes sowie der klinischen und histologischen Befunde voraus.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung des senilen Hämangioms läßt keine direkte Korrelation zu den von SCHNYDER und KELLER nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten beschriebenen drei Entwicklungsstadien erkennen, da morphologisch nicht unterscheidbare, mehr oder weniger stark dilatierte Kapillaren in Angiomen jeder Altersstufe beobachtet werden. Diese Gefäße besitzen ein flaches, zellarmes Endothel mit vermehrten Fenestrationen, wenige perikapilläre Zellen und eine oft stark verbreiterte, lamellierte Basalmembran.

Die aus den Randgebieten des eruptiven senilen Hämangioms gewonnenen kleinen Gefäße zeigen die Merkmale normaler subpapillärer Coriumkapillaren; Kapillarsprossungen konnten nicht nachgewiesen werden, sind jedoch keineswegs auszuschließen.

Bezüglich der Pathogenese schließen wir uns der schon von früheren Autoren geäußerten Meinung an, daß es sich beim senilen Hämangiom um einen tardiven Naevus handelt, der auf bisher unbekannte Reize hin manifest wird; dabei folgt einer primären Gefäßneubildung die sekundäre Teleangiektasie.

Einige, vorwiegend gealterte senile Hämangiome zeigen Degenerationserscheinungen, die vom leichten Zellödem bis zur vollständigen Zerstörung der Gefäße und des umgebenden Bindegewebes führen können. Die Ursache hierfür ist wohl in einer Proliferation des Randepithels zu sehen, das zapfenförmig unter das Angiom wächst und dieses vom übrigen Kreislauf abschneidet. Die dadurch entstehende Hypoxie bzw. Anoxie führt schließlich zur Nekrose des angiomatösen Gewebes.

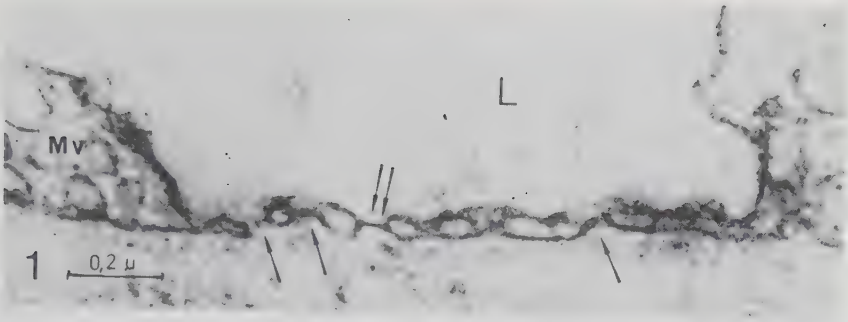
K. ABBILDUNGEN

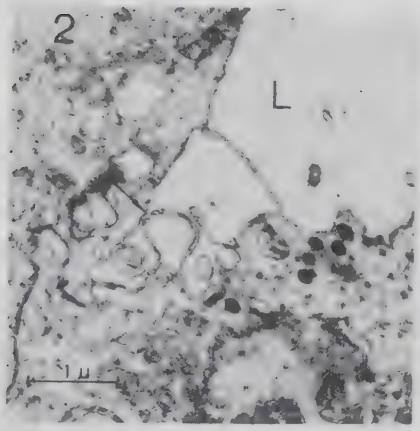
Abb. 1 - 4: Seniles Hämangiom.
Ausschnitte aus dem Endothel dilatierter Kapillaren.
L L: Lumen, Bm: Basalmembran.

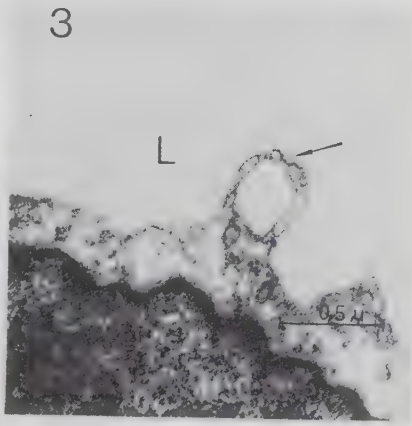
Abb. 1: Fenestrationen einer Endothelzelle.
Durch die kurze Aufeinanderfolge mehrerer Fenestrationen entsteht das Bild einer Perlenkette. Einige Fenstermembranen mit (⟶), andere ohne (═) erkennbare zentrale Verdichtung ("central dense knob").
Mv: Mikropinocytose-Vesikel.
Vergr. 67.2oo x

Abb. 2: Mikrovilli, z.T. mit mehreren Fenestrationen (⟶).
Vergr. 11.3oo x

Abb. 3 und 4: Ins Lumen vorgewölbte Vakuolen, deren ringförmige cytoplasmatische Umhüllungen regelmäßig fenestrationenähnliche Veränderungen aufweisen (⟶).
Vergr. 27.3oo x


L
Mv
1
0,2 µ


2
L
1 µ


3
L
0,5 µ

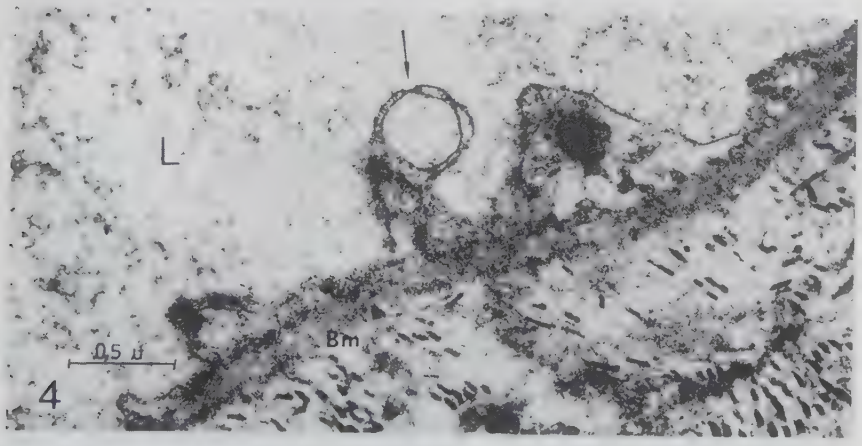

L
0,5 µ
Bm
4

Abb. 5 - 7: Seniles Hämangiom.
Ausschnitte aus dem Endothel dilatierter Kapillaren.
L: Lumen.

Abb. 5: Gestielte, polypöse Protrusion einer Endothelzelle, die frei im Blutstrom zu flottieren scheint.

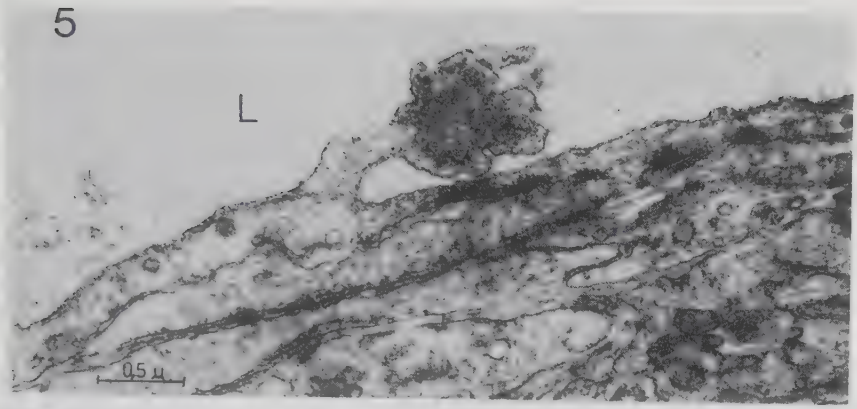
Vergr. 22.400 x

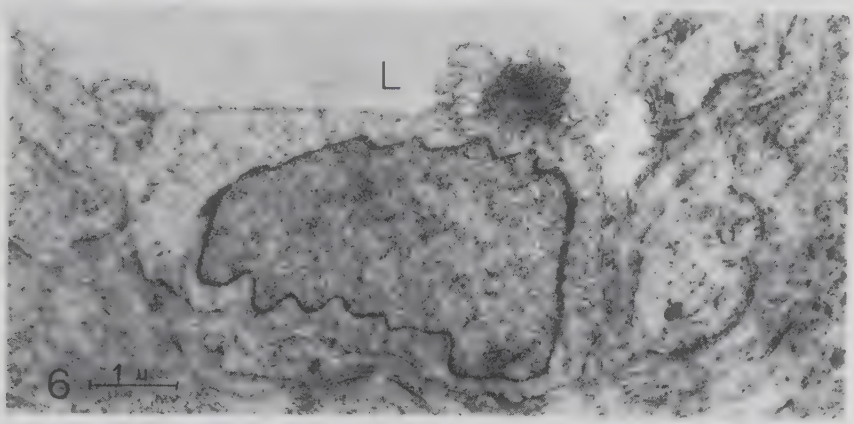
Abb. 6: Breitbasige, stark gelappte Protrusion in der Nähe des Zellkernes.
Die Protrusionen zeigen ein stark verdichtetes Cytoplasma.

Vergr. 12.300 x

Abb. 7: Partielles Zellödem.
Die ödematöse Schwellung und Aufhellung des Cytoplasmas ist auf streng umschriebene Bezirke beschränkt (⟷). Ein mikrovilliartiger Zellfortsatz wird durch eine solche Ödemblase ins Lumen gedrückt. Im Lumen ein Granulocyt (Gr).

Vergr. 4.200 x


5
L
0,5 µ


L
6
1 µ

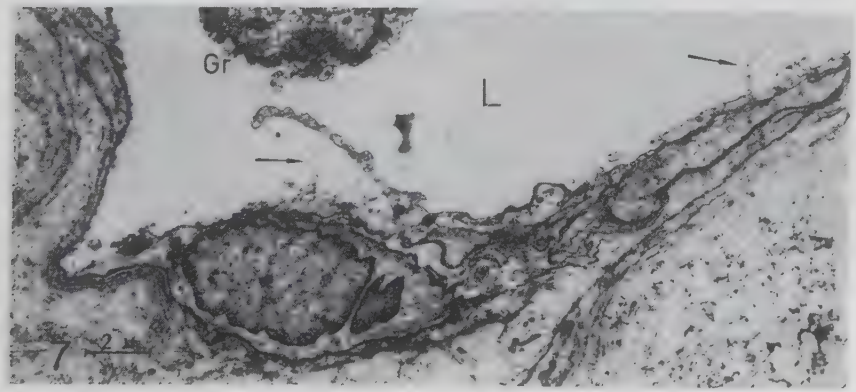
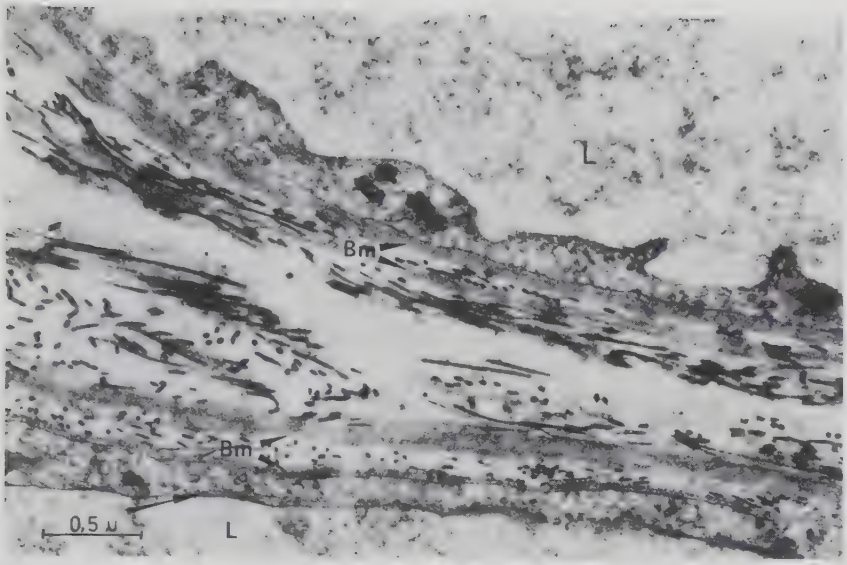

Gr
L
7
2 µ

Abb. 8 und 9: Seniles Hämangiom.
Ausschnitte aus dem Endothel dilatierter Kapillaren.
L: Lumen, Bm: Basalmembran.

Abb. 8: Interkapilläres Bindegewebe zwischen zwei dilatierten Gefäßen. Die Basalmembran ist verdoppelt, dazwischen kollagene Fasern. Im Endothel vermehrt Mikropinocytose-Vesikel und verdichtete Mitochondrien. Entlang der lumennahen Zellmembran verlaufen Bündel cytoplasmatischer Filamente (⟶). Vergr. 19.000 x

Abb. 9: Endothelzelle mit stark vermehrter Vesikulation. Das gesamte Cytoplasma ist mit Mikropinocytose-Bläschen ausgefüllt. Während Zellmembran sowie Lamina rara und Lamina densa der Basalmembran links deutlich sichtbar sind (⟶), sind diese Schichten rechts nicht unterscheidbar. Der Inhalt der Vesikel scheint sich direkt mit der Grundmatrix der Basalmembran zu mischen.
Vergr. 19.000 x


L
Bm
Bm
0,5 µ
L

L
Bm
Bm
0,5 µ

Abb. 1o: Seniles Hämangiom.
Anschnitt zweier dilatierter Gefäße.
Deutlich ist die wechselnde Breite der lamellierten Basalmembrankomplexe zu erkennen. Sie bestehen aus bis zu zwölf einzelnen Schichten mit einer Gesamtbreite bis zu 4 µ (im oberen Bildteil).
Nach rechts hin nimmt die Zahl der Lamellen ab, die Gesamtbreite wird geringer.
Im intervaskulären Bindegewebe liegen zwischen kollagenen Fasern einige Fibrocyten (F) und eine Mastzelle (M). L: Lumen.
Vergr. 5.7oo x

F
F
F
F
L
L
2 µ

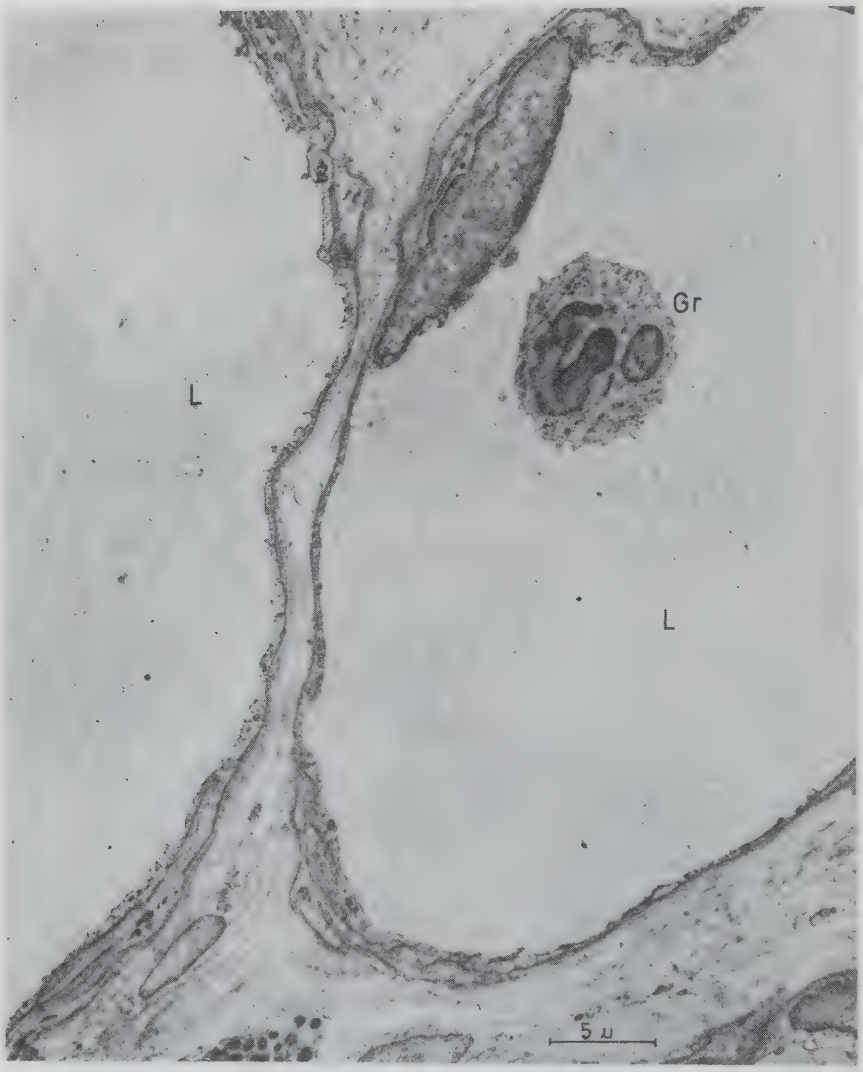


Abb. 11: Seniles Hämangiom.
Das Bild zeigt zwei dilatierte Gefäßlumina mit flachem, im Mittel o,2 - o,3 µ hohem, zellarmem Endothel. Das interkapilläre Gewebe ist bis auf o,6 µ zusammengedrückt. Im Lumen (L) ein Granulocyt (Gr). Vergr. 2.9oo x

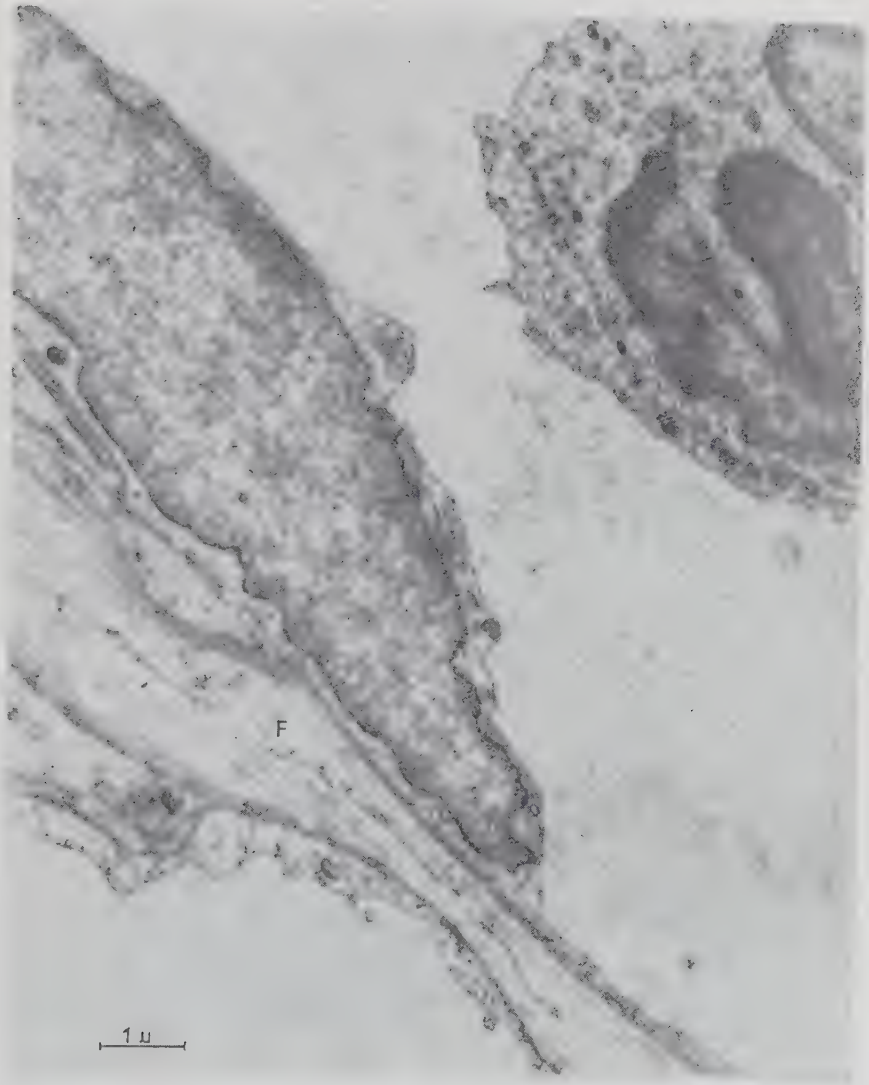


Abb. 12: Ausschnitt aus Bild 11.
Intervaskulär ein langgestreckter Fibrocytenausläufer (F).
Teils sehr dünne Basalmembran (ca. 6o mµ).
Organellenarmes Endothel. Vergr. 11.ooo x

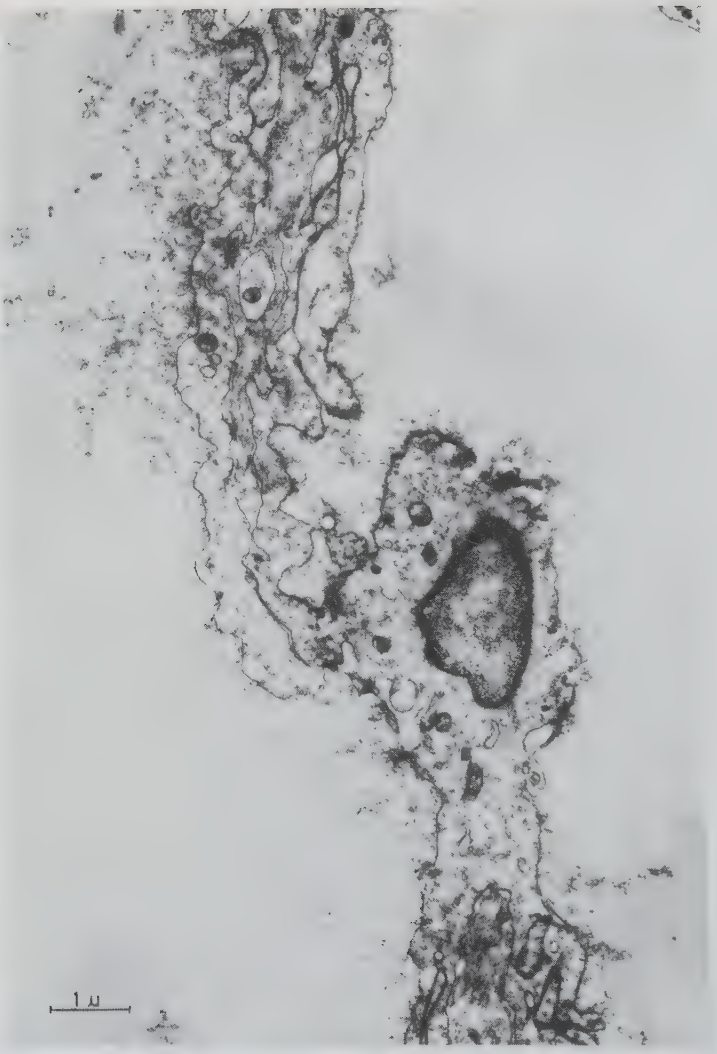
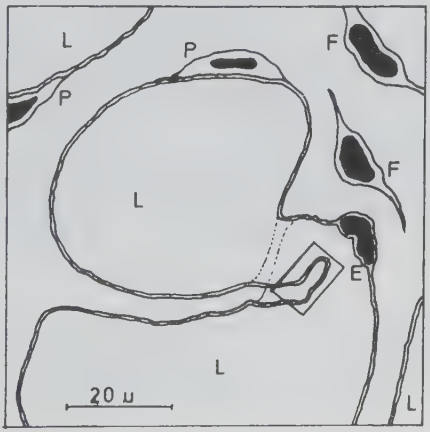


Abb. 13: Seniles Hämangiom.
Das zwischen zwei dilatierten Gefäßlumina liegende Bindegewebe ist über eine Strecke von mehreren µ bereits vollständig obliteriert. Der Defekt wird nur noch von einer Endothelzelle überbrückt. Vergr. 1o.5oo x

Abb. 14: Seniles Hämangiom.
Das Bild zeigt die Spitze eines frei endenden Bindegewebsseptums, das durch die Konfluenz zweier Gefäße entstanden sein dürfte (s. beigefügte Skizze, angefertigt nach einer Fotomontage; die mögliche ursprüngliche Lage des Septums ist gestrichelt). Die Endothelien beider Gefäße gehen ineinander über, wobei sich typische Haftstrukturen ausbilden (⟵⟶).

L: Lumen, E: Endothelzellkern, P: Pericyt, F: Fibrocyt.

Vergr. 1o.ooo x



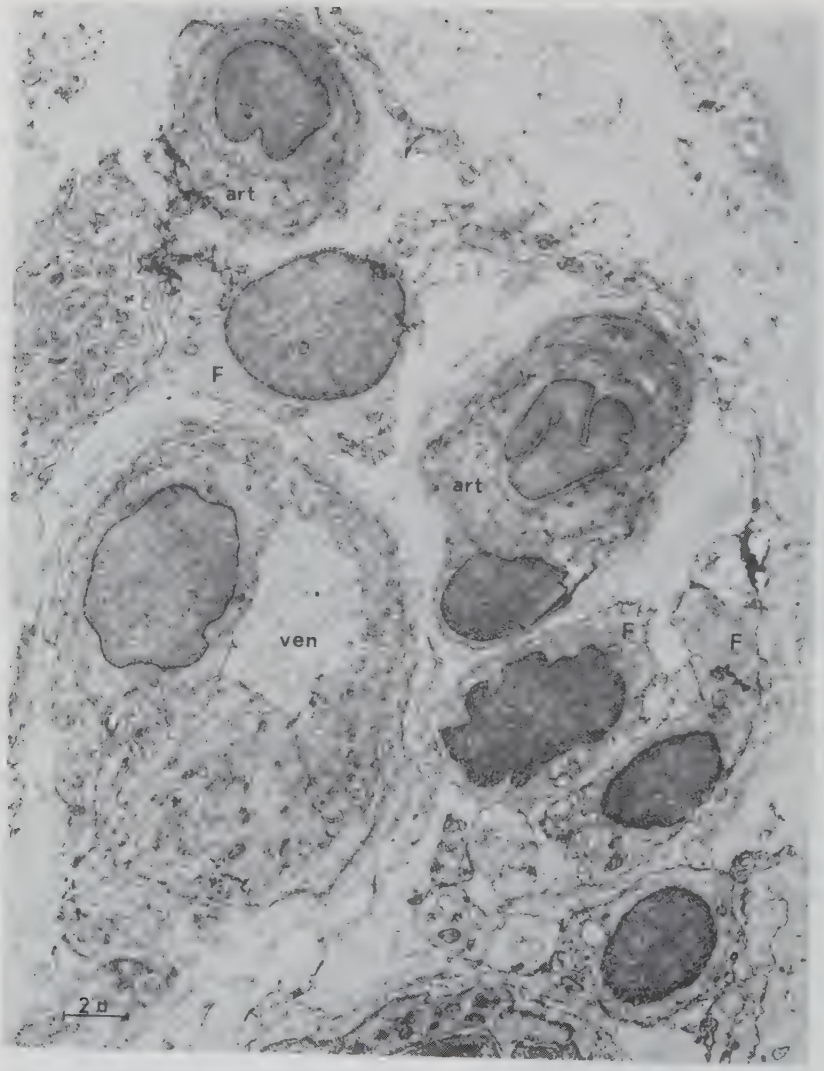


Abb. 15: Kapillaren aus der Randzone des eruptiven senilen Hämangioms. Deutlich sind zwei kleinere Gefäße vom arteriellen Typ (art) und ein größeres vom venösen Typ (ven) zu unterscheiden. Dazwischen mehrere Fibrocyten (F).

Vergr. 4.000 x

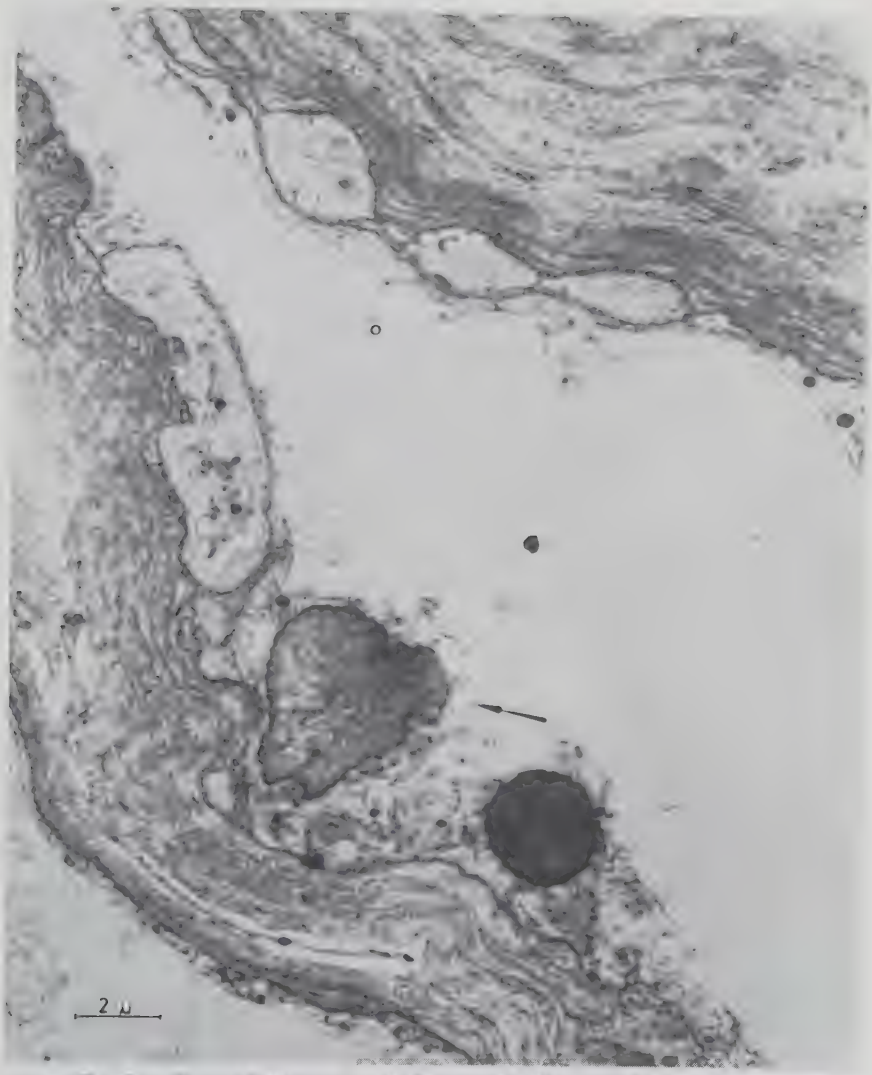


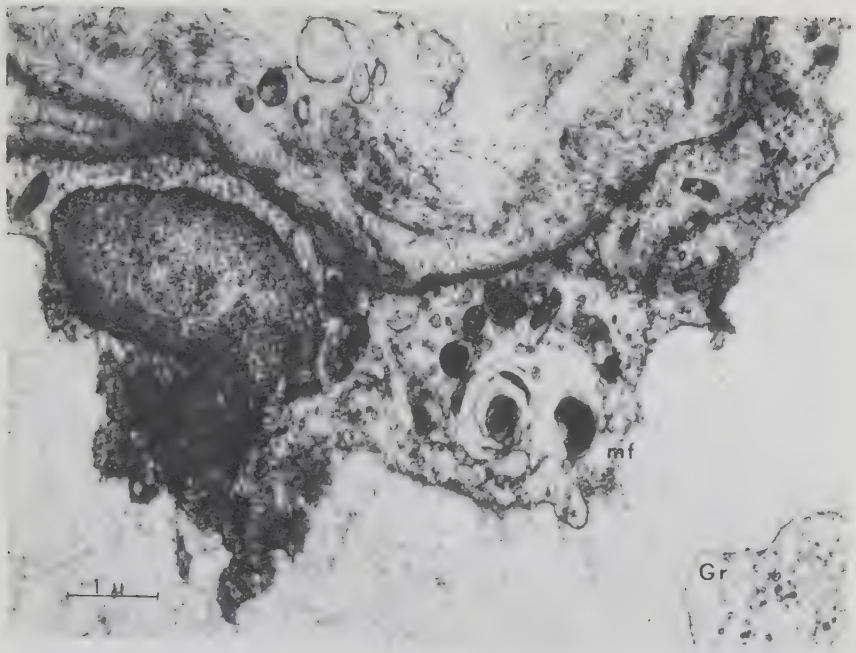
Abb. 15: Seniles Hämangiom. Beginnende Degeneration des Endothels einer dilatierten Kapillare mit Ödem (o), Membranzerstörung und Kernruptur (——). Die Basalmembran besteht aus einem breiten lamellären Komplex. Das Endothel der Kapillare unten links ist noch unverändert, die Basalmembran ist einschichtig. Vergr. 5.7oo x

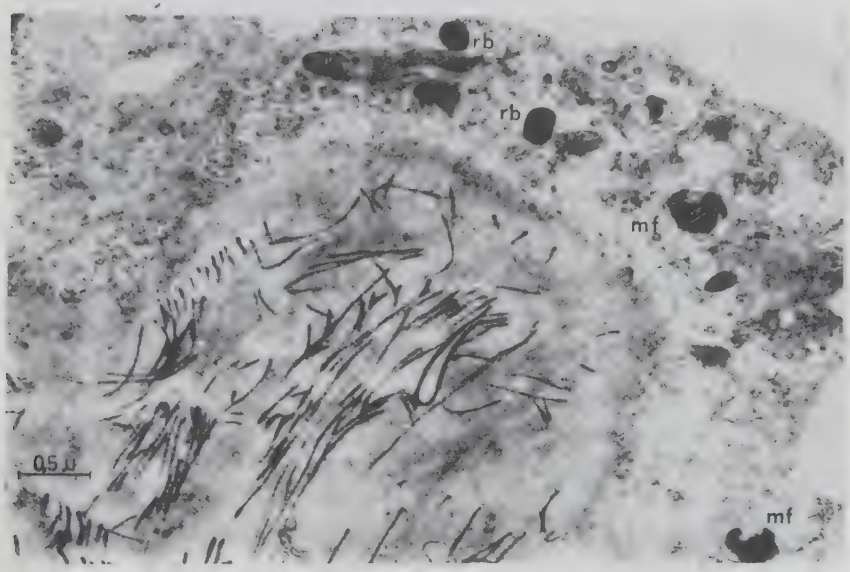
Abb. 17: Seniles Hämangiom.
Ausschnitt aus der Wand einer kavernös dilatierten Kapillare. Beginnende Degeneration des Endothels: nur unscharf darstellbare Zellmembran, stark gelappter Kern, verdichtete Mitochondrien und Myelinfiguren (mf). Unten rechts ein Granulocyt (Gr).

Vergr. 12.ooo x

Abb. 18: Seniles Hämangiom.
Ausschnitt aus der Wand einer dilatierten Kapillare. Im Endothel mehrere Myelinfiguren (mf) bzw. Residualkörperchen (rb) ähnliche Strukturen sowie vermehrt Mikropinocytose-Bläschen. Die dem Lumen abgewandte Zellmembran kommt nicht zur Darstellung, wodurch die Vesikel in direktem Kontakt mit der Basalmembran zu stehen scheinen.

Vergr. 19.ooo x


mf
1 µ
Gr


rb
rb
mf
0,5 µ
mf

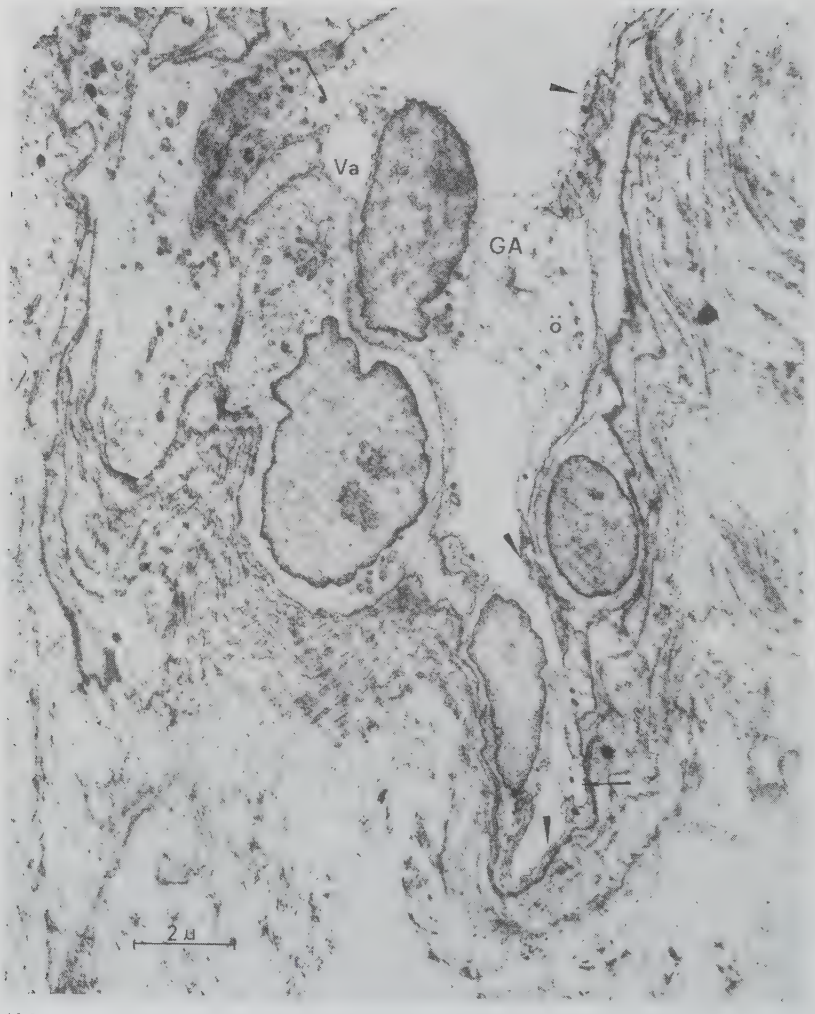


Abb. 19: Seniles Hämangiom.
Ausschnitt einer dilatierten Kapillare. Eine Endothelzelle ist deutlich ödematös geschwollen (ö), einige nur partiell (——) mit vereinzelten größeren Vakuolen (Va); wieder andere zeigen keine ödemartigen Veränderungen (▬). Die Basalmembran ist wechselnd breit und vielfach lamelliert.
GA: Golgi-Apparat.
Vergr. 6.5oo x

Abb. 2o: Senile Hämangiom. Nur gering dilatierte Kapillare mit stark geschwollenem Endothel. Eine Endothelzelle ist vollständig vom Ödem ausgenommen (⟶). Der untere Zellkern zeigt im oberen Teil ein deutlich helleres Karyoplasma, was auf ein partielles Kernödem hinweisen könnte. L: Lumen. GA: Golgi-Apparat, M: Mitochondrien.

Vergr. 4.5oo x

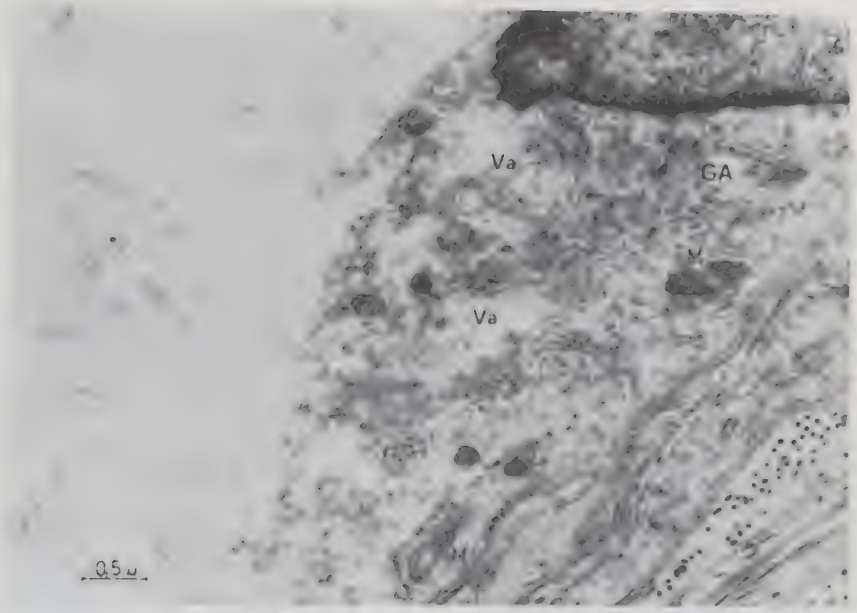
Abb. 21 und 22: Seniles Hämangiom.
Ausschnitte aus dilatierten Kapillaren.

Abb. 21: Teil einer Endothelzelle, deren lumennahe Zellmembran rupturiert bzw. aufgelöst ist. Das relativ dichte Cytoplasma mit erhöhter Vesikulation und leichter Vakuolenbildung (Va) deuten auf ein nur geringgradiges Zellödem.
GA: Golgi-Apparat, M: Mitochondrien.

Vergr. 19.ooo x

Abb. 22: Ruptur der Zellmembran bei stärkerem Zellödem. Das Cytoplasma ist hell, organellenarm und enthält nur wenige Vesikel.

Vergr. 19.ooo x


Va
GA
M
Va
0,5 µ

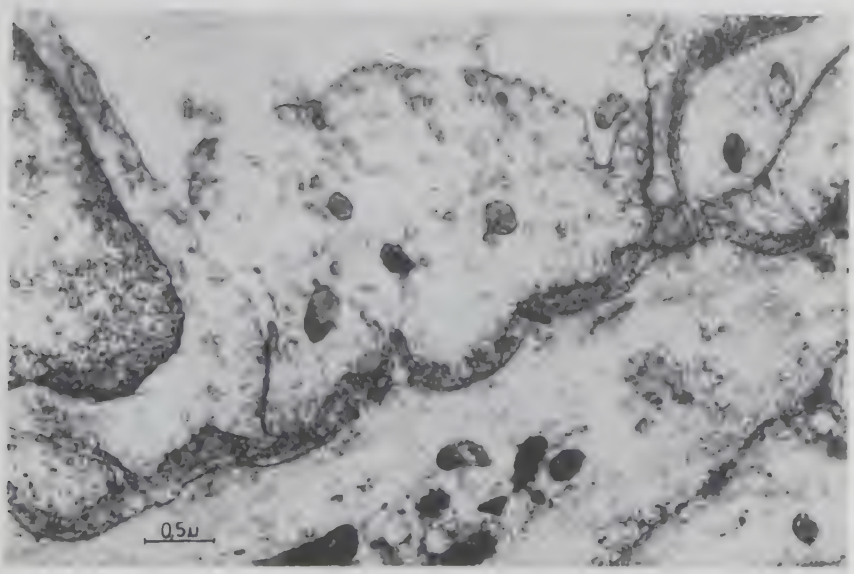
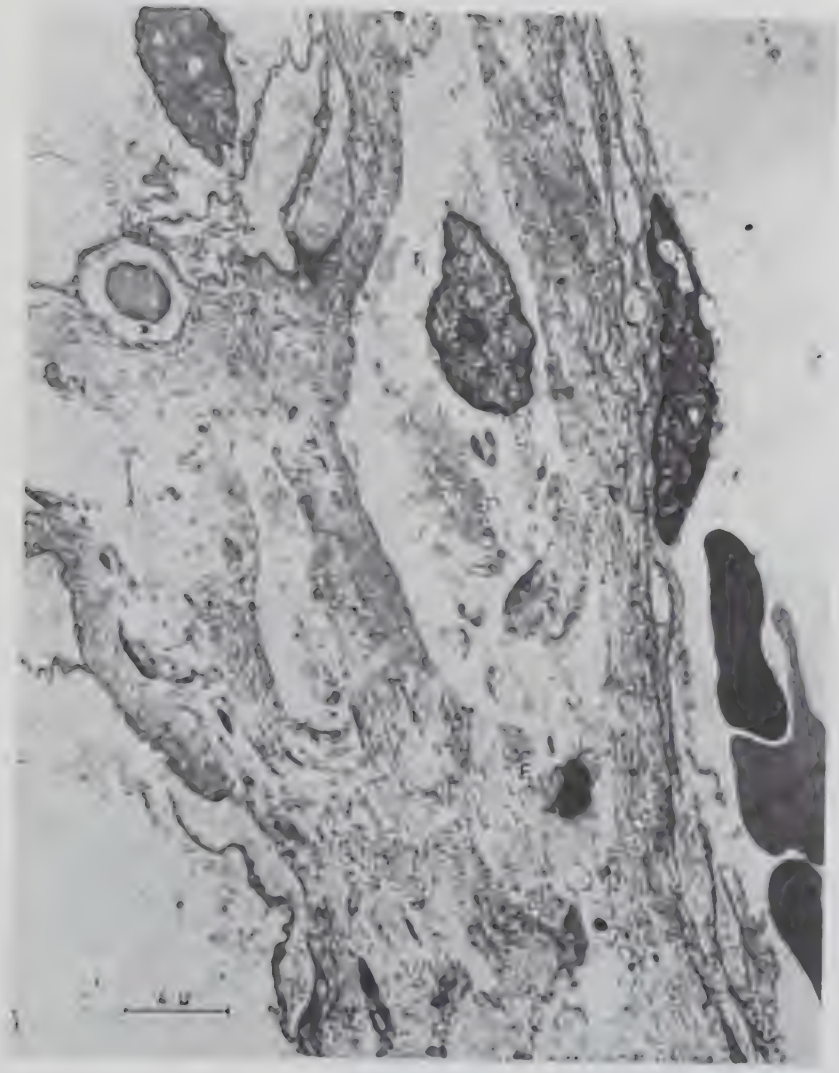

0,5µ

Abb. 23: Seniles Hämangiom.
Intervaskuläres Bindegewebe, von drei dilatierten Gefäßen mit zerstörten Endothelien begrenzt. Der Kern des oberen Fibrocyten F_1 zeigt eine deutliche Konzentrierung des Karyoplasmas an der Kernmembran und um den Nucleolus, während es sich bei F_2 entweder um einen Tangentialschnitt oder um einen pyknotischen Kern handelt. Zellmembran und Cytoplasma der Fibrocyten sind bis auf eine körnige oder feinstreifige Strukturierung nicht dargestellt, so daß die Kerne frei in einer höhlenartigen Aussparung zwischen den Bindegewebsfasern zu liegen scheinen.
Vergr. 3.4oo x



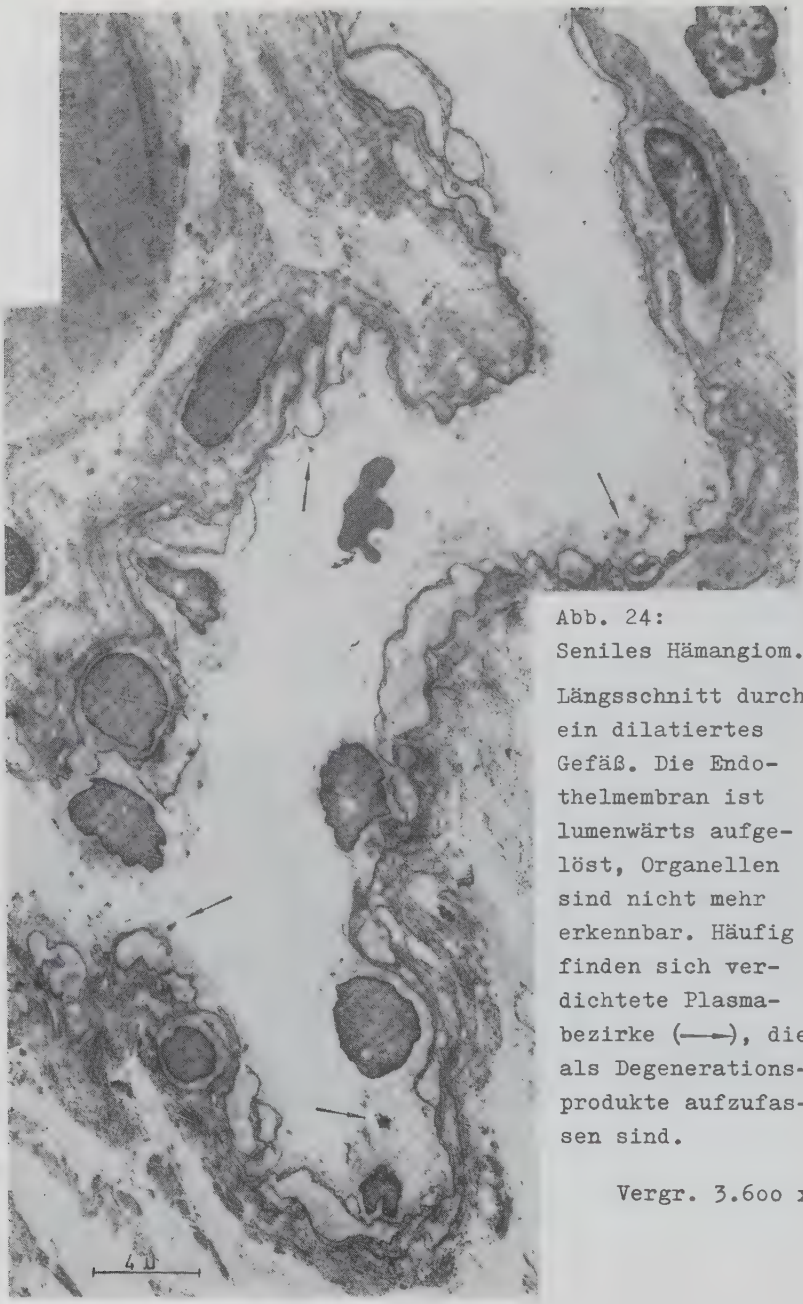


Abb. 24:
Seniles Hämangiom.

Längsschnitt durch ein dilatiertes Gefäß. Die Endothelmembran ist lumenwärts aufgelöst, Organellen sind nicht mehr erkennbar. Häufig finden sich verdichtete Plasmabezirke (⟶), die als Degenerationsprodukte aufzufassen sind.

Vergr. 3.600 x

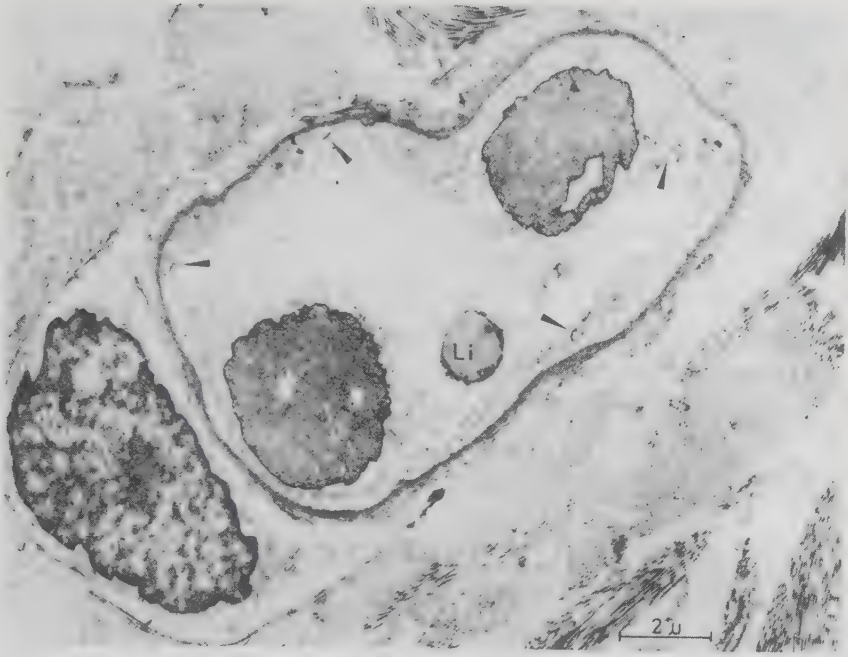
Abb. 25: Seniles Hämangiom.
Gefäßquerschnitt. Die Cytoplasmamembranen sind größtenteils zerstört, nur in den Verbindungszonen zwischen den Endothelzellen erhalten (⟶). Vereinzelt sind noch Mitochondrien erkennbar. Die Basalmembran ist z.T. mehrfach lamelliert. Im Lumen ein Erythrocyt.

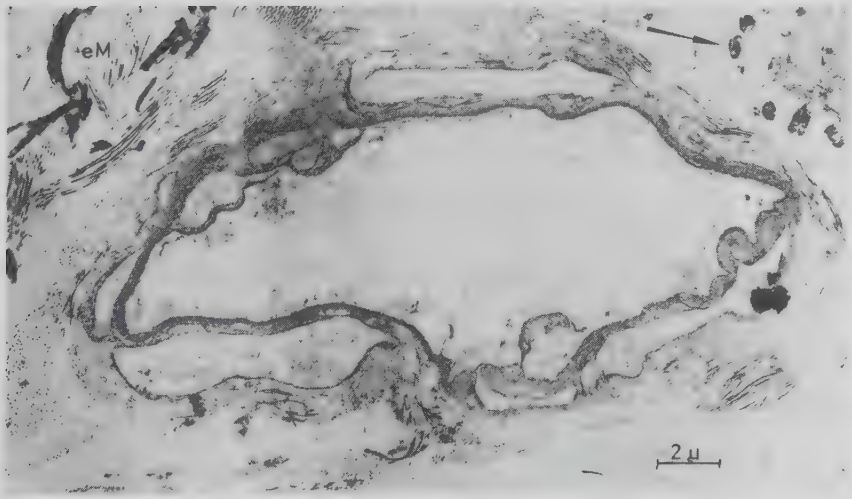
Vergr. 3.3oo x

Abb. 26 und 27: Seniles Hämangiom.
Nur geringgradig erweiterte Gefäße.

Abb. 26: Stark degeneriertes Endothel; im Plasma sind neben zwei Zellkernen lediglich Reste interzellulärer Haftstrukturen erkennbar (⟵). Die Degeneration hat auf den Pericyten übergegriffen. Einlagige Basalmembran. Li: Lipidtröpfchen.
Vergr. 5.9oo x

Abb. 27: Stärkste beobachtete Gefäßdestruktion mit vollständiger Zerstörung aller zellulären Gefäßbestandteile. Das Endothel ist bis auf strukturlose feinkörnige Reste abgetragen, so daß die Lichtung unmittelbar von der Basalmembran umgrenzt wird. Oben rechts Zelldetritus einer Bindegewebszelle (⟵), links elastotisches Material (eM).
Vergr. 4.3oo x


Li
2 µ


eM
2 µ

L. LITERATUR

AEGENAS, O. und H.MOE: Light and electron microscopic study of skin capillaries of diabetics. Diabetes 1o: 253-259 (1961).

ASHWORTH, C.T., R.R.ERDMANN und N.J.ARNOLD: Age changes in the renal basement membrane in rats. Am.J.Pathol. 36: 165-179 (196o).

BANSON, B.B. und P.E.LACY: Diabetic microangiopathy in human toes with emphasis on the ultrastructural change in dermal capillaries. Am.J.Pathol. 45: 41-58 (1964).

BATTIFORA, H.: Hemangiopericytoma: ultrastructural study of five cases. Cancer 31: 1418-1432 (1973).

BEAN, W.B.: Vascular spiders and related lesions of the skin, S. 228. C.C.Thomas, Publisher, Springfield 1958.

BECKER, S.W. und M.E.OBERMAYER: Modern dermatology and syphilology. J.B.Lippincott, Philadelphia 1944.

BEEK, C.H.: Zur Histologie der disseminierten papulösen Teleangiektasien (Angioma senile) und der Teleangiektasia aranea. Arch.Derm.Syph. 175: 484-492 (1937).

BENNET, H.S., J.H.LUFT und J.C.HAMPTON: Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. Am.J.Physiol. 196: 381-39o (1959).

BLOOM, P.M., J.F.HARTMANN und R.L.VERNIER: An electron microscopic evaluation of the width of normal glomerular basement membrane in man at various ages. Abstract.Anat.Rec. 133: 251 (1959).

BORST, M.: Die Lehre von den Geschwülsten. Bergmann, Berlin 19o2.

BURNET, F.M.: Immunological surveillance.
Pergamon Press, Sydney 197o.

CANCILLA, P.A. und H.M.ZIMMERMANN: The fine structure of a cerebellar hemangioblastoma.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 24: 621-628 (1965).

CAVALLO, T., R.SADE, J.FOLKMAN und R.S.COTRAN: Ultrastructural autoradiographic studies of the early vasoproliferative response in tumor angiogenesis.
Am.J.Pathol. 7o: 345-362 (1973).

CEDERGREN, B., L.GYLLENSTEN und J.WERSALL: Pulmonary damage caused by oxygen poisoning. An electron microscopic study in mice. Acta paediat. 48: 477-494 (1959).

CLARK, E.R. und E.L.CLARK: Observations on changes in blood vascular endothelium in the living animal.
Am.J.Anat. 57: 385-438 (1935).

CLEMENTI, F. und G.E.PALADE: Intestinal capillaries.
I. Permeability to peroxidase and ferritin.
J.Cell.Biol. 41: 33-58 (1969).

CLIFF, W.J.: Observations on healing tissue; a combined light and electron microscopic investigation.
Phil.Trans.R.Soc., Series B 246: 3o5-325 (1963).

CROCKER, D., T.MURAD und J.GREER: Role of the pericyte in wound healing. An ultrastructural study.
Exp.molec.Pathol. 13: 51-65 (197o).

CRUVEILHIER, J.: Traité d'anatomie pathologie général II, 821, 1852.

CURTIUS, F.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem; die allgemeine, ererbte Venenwanddysplasie (Status varicosus). Arch.klin.med. 162: 33o-354 (1928).

DARIER, J.: in Nouvelle pratique dermatologique VI, 494 (1936).

DEGOS, R.: Dermatologie. Flammarion, Paris 1953.

DI SCALA, V.A., M.SALOMON, E.GRISHMAN und J.CHURG: Renal structure in myxedema.
Arch.Pathol. 84: 474-485 (1967).

DUBREUILH, W.: Comptes rendus XIII. Congrès de médecine, Sect. dermat. 597, Paris 19oo.

ELFVIN, L.-G.: The ultrastructure of the capillary fenestrae in the adrenal medulla of the rat.
J.Ultrastruct.Res. 12: 687-7o4 (1965).

EKHOLM, R.: The ultrastructure of the blood capillaries in the mouse thyroid gland.
Z.Zellforsch.mikrosk.Anat. 46: 139-151 (1957).

FARQUHAR, M.G., S.L.WISSIG und G.E.PALADE: Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall.
J.Exp.Med. 113: 47-66 (1961).

FASSKE, E., R.FETTING und H.THEMANN: Elektronenmikroskopie und Gewebekultur des Hämangioendothelioms der menschlichen Pleura.
Med.Thorac. 2o: 386-4o4 (1963).

FRIEDERICI, H.H.L. und C.L.PIRANI: The fine structure of peripheral capillaries in experimental nephrotic edema. Lab.Invest. 13: 25o-258 (1964).

FRIEDERICI, H.H.L., W.R.TUCKER und T.B.SCHWARTZ: Observations on small blood vessels of skin in the normal and in diabetic patients.
Diabetes 15: 233-25o (1966).

FUCHS, U.: Kapillarveränderungen beim para-Phenylendiamin-Ödem des Kaninchens.
Z.Zellforsch. 6o: 933-942 (1963).

FUCHS, U.: Die Ultrastruktur der Blutkapillaren bei einer chronischen Entzündung.
Frankf.Z.Pathol. 74: 544-554 (1965).

FUCHS, U.: Die feinmikroskopische Struktur der kapillären Hämangiome des Menschen.
Beitr.path.Anat. 135: 3o9-321 (1967).

FUCHS, U., W.SCHARNWEBER und U.EISENREICH: Bläschen und Vakuolen im Endothel neugebildeter Blutkapillaren des Granulationsgewebes.
Exp.Pathol. 1: 13o-136 (1967).

GANS, O.: Histologie der Hautkrankheiten.
Springer, Berlin 1928.

GONZALES-ANGULO, A., A.FRAGA und G.MINTZ: Submicroscopic alterations in capillaries of sceletal muscles in polymyositis. Am.J.Med. 45: 873-879 (1968).

GRIMMER, H.: Gefäßerkrankungen der Vulva: Hämangioma senile. Histologischer Bildbericht 245.
Z.Haut-Geschl.Kr. 45, 23: (161)-(164) (197o).

HAMMERSEN, F.: Zur Ultrastruktur der kleinen Hautgefäße.
Arch.Derm. 237: 356-367 (197o).

HAUSAMEN, T.U. und R.POCHE: Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach einmaligen und wiederholten Unterdruckversuchen.
Virchow's Arch.path.Anat. 339: 212-224 (1965).

HIBBS, R.G., G.E.BURCH und J.H.PHILLIPS: The fine structure of the small blood vessels of normal human dermis and subcutis.
Am.Heart.J. 56: 662-67o (1958).

KELLER, R.: Zur Klinik und Histologie der senilen Angiome.
Dermatologica 114: 345-359 (1957).

KLINGMÜLLER, G.: Die Darstellung alkalischer Phosphatasen in Kapillaren. Hautarzt 9: 84-88 (1958).

KYRLE, J.: Vorlesungen über Histobiologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen.
Springer, Berlin 1925.

LANDIS, E.M. und J.R.PAPPENHEIMER: Exchange of substances through the capillary walls. In: Handbook of Physiology, Circulation. W.F.Hamilton and P.Dow, eds. Am.Physiol.Soc., Washington D.C., Section 2, Vol.II, 1963.

LAZOVIĆ, O. und T.SALOMON: VII. Kongres dermatologa SFR Jugoslavija, 1972. Zitiert nach Salomon et al. 1973.

LE GUINER, A.J.L.M.: Thèse de Bordeaux 1902. Zitiert nach Keller 1957.

LESER, E.: Über ein die Krebskrankheiten beim Menschen häufig begleitendes, noch wenig gekanntes Symptom. Münch.med.Wschr. 51: 2035-2042 (1901).

LEUENBERGER, P.M.: Ultrastructure of the aging retinal vascular system, with special reference to quantitative and qualitative changes of capillary basement membrane. Gerontologica 19: 1-15 (1973).

LUFT, J.H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. J.biophys.biochem.Cytol. 9: 409 (1961).

MAUL, G.G.: Structure and formation of pores in fenestrated capillaries. J.Ultrstruct.Res. 36: 768-782 (1971).

MASUDA, M.: A histological and electron microscopical study on strawberry nevus. Jap.J.Derm., Series B, Vol. 81,2: 104-111 (1971).

McKINNEY, R.V.Jr. und B.J.PANNER: Regenerating capillary basement membrane in sceletal muscle wounds. Ultrastructural and histochemical study. Lab.Invest. 26: 100-113 (1972).

MEHREGAN, A.H.: Elastosis perforans serpiginosa. Arch.Derm.Syph. 97: 381-393 (1968).

MÖLBERT, E.: Die Orthologie und Pathologie der Zelle im elektronenmikroskopischen Bild. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie II/5

Stoffwechsel und Feinstruktur der Zelle I.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1968.

MOORE, D.H. und RUSKA, H.: Fine structure of capillaries and small arteries.
J.biophys.biochem.Cytol. 3: 457-462 (1957).

MURISON, A.R., J.W.SUTHERLAND und A.M.WILLIAMSON: De Morgan's spots. Br.Med.J. 1: 634 - 636 (1947).

OGAWA, S.: Über den Bau, die eintretenden Gefäße und das Wachstum der warzenförmigen Angiome der Haut.
Virchow's Arch.path.Anat. 189: 433-439 (19o7).

OSAWA, G., P.KIMMELSTIEL und V.SEILING: Thickness of glomerular basement membranes.
Am.J.clin.Pathol. 45: 7-2o (1966).

PALADE, G.E.: Fine structure of blood capillaries.
J.Appl.Physics 24: 1424 (1953).

PALADE, G.E.: Microsomes and ribonucleoprotein particles.
In: R.B.Roberts: Micosomal particles and protein synthesis, S. 36-49. Pergamon Press, New York 1958.

PALADE, G.E.: Blood capillaries of the heart and other organs. Circulation 24: 368-384 (1961).

PARAKKAL, P.F.: The fine structure of the dermal papilla of the guinea pig hair follicle.
J.Ultrastruct.Res. 14: 133-142 (1966).

PIERCE, G.B.: The epithelial origin of basement membrane.
J.Cell.Biol. 23: 74 A (151) (1964).

PINKUS, H. und A.H.MEHREGAN: A guide to dermatohistopathology.
Appleton-century Crofts. Meredith Corp. New York 1969.

POCHE, R.: Über die Bedeutung der Blutkapillaren für die herdförmige Anordnung von sog. hypoxischen Herzmuskelveränderungen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 49: 219-225 (1965).

RAFF, J.: Zur Kenntnis der senilen Angiome ("Kapillar-Varicen") der Haut.
Münch.med.Wschr. 49: 745-747 (1902).

RAMSEY, H.J.: Fine structure of hemangiopericytoma and hemangioendotheliome. Cancer 19: 2005-2018 (1966).

RENAUD, A.: Le cancer 5: 189 (1928).
Zitiert nach Keller 1957.

REYNOLDS, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy.
J.Cell.Biol. 17: 208-212 (1963).

RHODIN, J.A.G.: The diaphragm of capillary endothelial fenestrations. J.Ultrastruct.Res. 6: 171-185 (1962).

RICKEN, K.-P.: mündliche Kommunikation (Dissertation in Vorbereitung).

ROHEN, J.W.: Permeabilität und Gefäßstruktur.
Dtsch. Ärzteblatt 12: 677-684 (1968).

SALOMON, T., O.LAZOVIC und M.MILECEVIC: Über einige histologische Befunde bei dem sogenannten Angioma senile. Das Phänomen der epidermo-dermalen Überwachung.
Derm.Mschr. 159: 1021-1028 (1973).

SALOMON, T., O.LAZOVIC und M.MILECEVIC: Histologic findings in angioma senile. The phenomenon of epidermo-dermal surveillance. Dermatologica 147: 284-288 (1973).

SCHNYDER, U.W.: Hämangiome. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Springer 1963.

SCHNYDER, U.W. und R.KELLER: Zur Klinik und Histologie der Angiome. III. Zur Histologie und Pathogenese der senilen Angiome.
Arch.Derm.Syph. 198: 333-342 (1954).

SCHOEFL, G.I.: Studies on inflammation.
III. Growing capillaries: their structure and permeability. Virchow's Arch.path.Anat. 337: 97-141 (1963).

SEIFERT, H.W.: Alkalische Phosphatase und Ultrastruktur der Hautkapillaren. Diss. Bonn 197o.

SEIFERT, H.W. und G.KLINGMÜLLER: Elektronenmikroskopische Struktur normaler Hautkapillaren und das Verhalten alkalischer Phosphatase.
Arch.Derm.Forsch. 242: 97-11o (1972).

SHAH, K.C., A.C.SHAH und P.C.SHAH: Campbell de Morgan's spots in diabetes mellitus.
Br.J.Dermatol. 78: 493-495 (1966).

SIEMENS, H.W.: Erblichkeit, Rassenhygiene und Bevölkerungspolitik: Die Krisis der Konstitutionspathologie.
Münch.med.Wschr. 81: 515-52o (1934).

SIPERSTEIN, M.D., W.NORTON, R.H.UNGER und L.L.MADISON: Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients.
Abstract Clin.Res. 14: 1o1 (1966).

SIPERSTEIN, M.D., R.H.UNGER und L.L.MADISON: Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients.
J.clin.Invest. 47: 1973-1999 (1968).

STEHBENS, W.E.: Ultrastructure of vascular endothelium in the frog. Q.J.Exp.Physiol. 5o: 375-384 (1965).

STEHBENS, W.E. und R.M.LUDATSCHER: Fine structure of senile angiomas of human skin.
Angiology 19: 581-592 (1968).

TADA, H.: Electron microscopic studies of blood vessels in the human subcutaneous tissues.
J.Kyoto Pref.Univ.Med. 69: 1219-1222 (1961).

TAKADA, M. und S.HATTORI: Presence of fenestrated capillaries in the skin. Anat.Rec. 173: 213-22o (1972).

UNNA, P.: Histopathologie der Hautkrankheiten. Hirschwald, Berlin 1894.

VERGNE, J.B.G.: L'angiome senile. Thèse de Bordeaux 8,95: 44 (19oo).

VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste, Bd. 3. Berlin 1863.

VRACKO, R. und E.P.BENDITT: Capillary basal lamina thickening. Its relationship to endothelial cell death and replacement. J.Cell.Biol. 47: 281-285 (197o).

WAGNER, G.: Zur Altershäufigkeit der disseminierten papulösen Teleangiektasien (sog. "senilen Angiome"). Z.Haut-Geschl.Kr. 14: 14-2o (1953).

WARREN, B.A.: In vivo and electron microscopic study of vessels in two transplantable tumors in the hamster. Bibl.Anat. 9: 412-417 (1966).

WARREN, B.A.: The ultrastructure of the microcirculation at the advancing edge of Walker 256 carcinoma. Microvasc.Res. 2: 443-453 (197o).

WARREN, B.A., M.GREENBLATT und V.R.C.KOMMINENI: Tumor angiogenesis: ultrastructure of endothelial cells in mitosis. Br.J.Exp.Pathol. 53: 216-224 (1972).

WEIBEL, E.R. und G.E.PALADE: New cytoplasmic components in arterial endothelia. J.Cell.Biol. 23: 1o1-112 (1964).

WEIL, P.E., A.BOCAGE und P.ISCH-WALL: Le syndrome de l'insuffisance hémoclasique du foie. Presse méd. 3o: 553-556 (1922).

WELT, K., W.SCHELLER, G.SCHIPPEL und K.SCHIPPEL: Zur Ultrastruktur von Kapillaren im fetalen Skeletmuskel der weißen Ratte. Z.Mikr.Anat.Forsch. 86: 531-552 (1972).

WERTHEIM, L.: Hämangiome. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten XII/2, Springer, Berlin 1932.

WHITE, J.G. und C.C.CLAWSON: Blood cells and blood vessels. In: A.S.Zelickson: Ultrastructure of normal and abnormal skin. Lea & Febinger, Philadelphia 1967.

WOLFF, M.: zitiert nach Wertheim 1932.

WOHLFART-BOTTERMANN, K.E.: Die Kontrastierung tierischer Zellen und Gewebe im Rahmen ihrer elektronenoptischen Untersuchung an ultradünnen Schnitten. Naturwissenschaften 44: 287-288 (1957).

ZELANDER, T.: Ultrastructure of the mouse adrenal cortex. J.Ultrastruct.Res. 2 (Suppl.2): 1 (1959).

Herrn Professor Dr. G. KLINGMÜLLER bin ich für die Überlassung des Themas und das stets freundliche Entgegenkommen bei der Anfertigung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich auch Herrn Prof. Dr. K. FLEISCHHAUER für die Übernahme des Korreferates.

Wesentlichen Anteil am Zustandekommen der elektronenmikroskopischen Aufnahmen hatten Frau A. SEIFERT sowie die Herren Dr. S. FUKUHARA und Dr. Y. SAITO, denen für ihre stets freundliche Unterstützung mein ganz besonderer Dank gilt.

Lebenslauf

Am 5.2.1951 wurde ich in Hüls, Kreis Kempen-Krefeld, geboren.

Dort besuchte ich von 1957 bis 1961 die evangelische Volksschule. Anschließend wurde ich Schüler des Staatlichen Gymnasiums Thomaeum in Kempen/Ndrrh., an dem ich am 9.6.1969 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 197o begann ich das Medizinstudium an der Bonner Universität, wo ich am 25.3.1971 die naturwissenschaftliche und am 13.9.1972 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 16.7.1976.